

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

SUR UNE NOUVELLE FORME DE FIÈVRE

RENCONTRÉE SUR LES BORDS DE LA MÉDITERRANÉE

PAR M. DAVID BRUCE

Surgeon-Captain, Army medical School, Netley.

Pendant mon service à Malte, de 1884 à 1889, j'ai eu souvent l'occasion d'étudier une forme de fièvre qui y est fréquente et qui a été jusqu'ici confondue, soit avec la fièvre typhoïde, soit avec la fièvre intermittente.

Convaincu que la meilleure méthode de diagnose d'une maladie infectieuse est l'isolement du microbe qui la produit, j'ai cherché le bacille d'Eberth ou le plasmodium de Laveran dans le sang et les tissus des malades atteints. Je n'ai trouvé aucun de ces parasites, mais j'ai toujours rencontré un micrococcus qui, à ma connaissance, n'a été découvert dans aucune autre maladie, et qui n'existait sûrement pas dans les autres maladies que j'ai étudiées à Malte. Les cultures pures de ce coccus, inoculées sous la peau des singes, ont produit la même affection que chez l'homme. L'objet de ce mémoire est de donner une courte description de cette fièvre que, faute d'un meilleur nom, j'appellerai *fièvre méditerranéenne*, et du microbe qui la produit. Je voudrais aider ainsi à la faire reconnaître, dans le cas où elle sévirait aussi à Tunis ou dans quelque autre ville française des bords de la Méditerranée.

I

La fièvre méditerranéenne peut être brièvement définie comme une maladie infectieuse, caractérisée cliniquement par de la fièvre, des sueurs profuses, de la constipation, des rechutes fréquentes, et qui est accompagnée ou suivie par des douleurs vives, de caractère rhumatismal ou névralgique, avec gonflement des articulations ou orchite.

Anatomiquement, la maladie est marquée par l'élargissement et le ramollissement de la rate, des altérations parenchymateuses de divers organes. Elle diffère de la fièvre typhoïde en ce qu'il n'y a ni élargissement ni ulcération des plaques de Peyer, ni bacilles d'Eberth, et en ce qu'on y trouve constamment le micrococcus de la fièvre méditerranéenne.

Étiologie. — Cette fièvre, que je n'ai eu occasion d'étudier qu'à Malte, est probablement très répandue sur les rivages et les îles de la Méditerranée. On ne peut par exemple pas douter de son existence à Gibraltar, où elle porte le nom de *Rock fever* : on en rencontre souvent à l'hôpital militaire de Netley (1), chez des rapatriés venant de cette station. J'ai aussi eu l'occasion de voir, à l'hôpital naval de Malte, des cas de fièvre contractés sur les divers points de la Méditerranée visités par la flotte anglaise, et je me suis convaincu de leur identité avec l'affection que je vais décrire.

Il y a aussi, je crois, de bonnes raisons de penser que cette fièvre est la même que celle que divers savants italiens ont décrite comme *adéno-typhoïde*, *typhoïde intermittente* (2), *typhoïde atypique* (3), *fièvre sudorale* (4) et autres noms. Plus tard, quand les caractères et la spécificité de cette fièvre seront mieux connus, je ne doute pas qu'on ne lui trouve une large aire d'expansion, et qu'on ne lui rapporte pas des cas très nombreux pris aujourd'hui pour des cas de fièvre typhoïde ou intermittente.

A Malte, la fièvre méditerranéenne est endémique, et on en observe toute l'année des cas à l'hôpital militaire chez les soldats anglais.

En gros, je peux dire qu'il y a environ 3 0/0 de l'effectif attaqués par cette maladie. Mais il y a des cas où elle devient épidémique dans une caserne et atteint 15 à 20 0/0 des hommes;

cela arrive surtout aux régiments contenant des soldats affaiblis, soit parce qu'ils sont trop jeunes, soit pour toute autre cause de débilitation, et qui arrivent à Malte pendant la saison chaude. Je ne voudrais pourtant pas dire que cette fièvre est une fièvre d'encombrement et de débilitation comme le typhus exanthématique, car elle attaque les officiers et leurs familles, logés dans des maisons vastes et bien aérées, dans une aussi large mesure que les soldats dans les casernes les plus encombrées.

Comme on peut s'y attendre, c'est pendant les mois d'été qu'elle prévaut à Malte. Pendant les cinq ans que j'y ai passés, j'ai eu en traitement 400 cas de fièvre méditerranéenne, sur lesquels 216 sont entrés à l'hôpital pendant les mois d'été et 184 pendant le reste de l'année.

Quand ces malades arrivaient à l'hôpital, on les répartissait d'ordinaire dans les salles au milieu des autres malades : je n'ai malgré cela observé aucun cas de contagion sur ces malades ou sur le personnel de l'hôpital. En cela, comme sur quelques autres points, la fièvre méditerranéenne ressemble à la fièvre typhoïde.

Quant à la façon dont elle se répand, si c'est par les voies respiratoires ou digestives, on ne sait rien de précis. Il faut pourtant noter que les grandes améliorations apportées au service de l'eau dans les grandes villes ont eu peu ou pas d'effet pour diminuer le nombre des cas parmi les soldats. Autrefois l'eau était puisée dans des citernes souterraines et était facile à contaminer. Maintenant les casernes sont pourvues d'eau potable arrivant sous pression constante.

Les autres points que j'ai à mentionner au sujet de l'étiologie de la fièvre méditerranéenne n'exigent que quelques mots. La période d'incubation peut varier probablement de quelques jours à quelques semaines, car on voit la maladie apparaître sur des individus après leur retour en Angleterre, de 15 à 17 jours après leur départ de Malte. Quand un malade est atteint, c'est en général pour longtemps. Les soldats font, par exemple, en moyenne, un séjour de 90 jours à l'hôpital. La durée de la fièvre est pourtant très variable.

Malgré cette longue évolution, le nombre des cas mortels n'est pas considérable et ne dépasse guère 2 0/0.

II

Description clinique. — Donnons tout de suite une courte description clinique d'un de ces cas graves de fièvre méditerranéenne que l'on observe souvent à Malte. Admis à l'hôpital, le malade souffre souvent pendant 8 à 10 jours d'insomnies et de maux de tête d'intensité très variable. Il présente ordinairement un visage congestionné, fréquemment des bourdonnements d'oreille, parfois des épistaxis. Sa langue est couverte d'un enduit épais, blanc jaunâtre, et il y a souvent congestion du pharynx. L'appétit est absent; il y a des nausées amenant parfois des vomissements, et de la sensibilité dans la région épigastrique. La constipation est la règle, mais il y a souvent de la diarrhée dans les cas les plus graves, et les évacuations sont souvent marbrées de sang. Le foie et la rate sont élargis et mous sous la pression. La tympanite est rare, mais on la rencontre, et aussi des gargouillements dans la fosse iliaque.

A ce moment, on observe presque toujours un léger rhume avec peu d'expectoration. La respiration a quelque chose d'inquiétant. Elle est âpre et craquante, avec, çà et là, de la crépitation moite.

La fièvre méditerranéenne se distingue de la fièvre typhoïde par l'absence de l'éruption rosée caractéristique de cette dernière maladie, mais le malade est souvent baigné dans une transpiration profuse, et présente souvent des sudamina plus ou moins abondants. On observe quelquefois un délire plus ou moins prononcé, surtout la nuit, mais à moins qu'il n'y ait de grands maux de tête ou des douleurs dans la région lombaire, le malade ne se plaint pas.

Derniers symptômes. — A la fin de cette période, les maux de tête et les symptômes aigus disparaissent d'ordinaire, et alors commence une longue et monotone période de maladie, aussi désespérante pour le malade que pour le médecin. Le patient a son aspect naturel, mais un peu hébété. Sa langue est assez nette. Ses intestins ont besoin d'excitants pour fonctionner. La transpiration profuse persiste, la température s'élève, et de jour en jour le malade s'affaiblit, devient chancelant, et perd de son poids. Il dort assez bien, n'a ni délire ni insomnies, ne se plaint

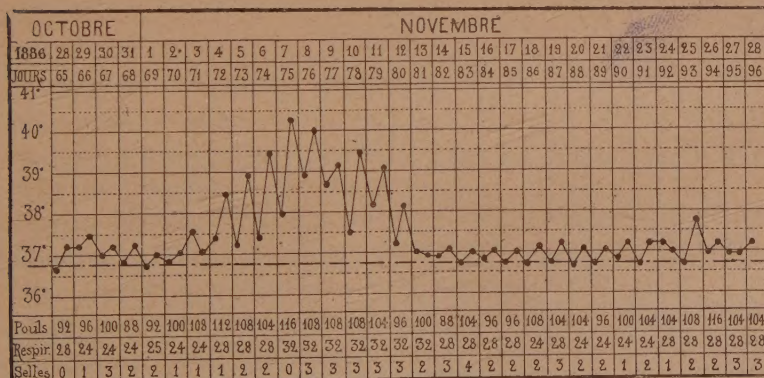
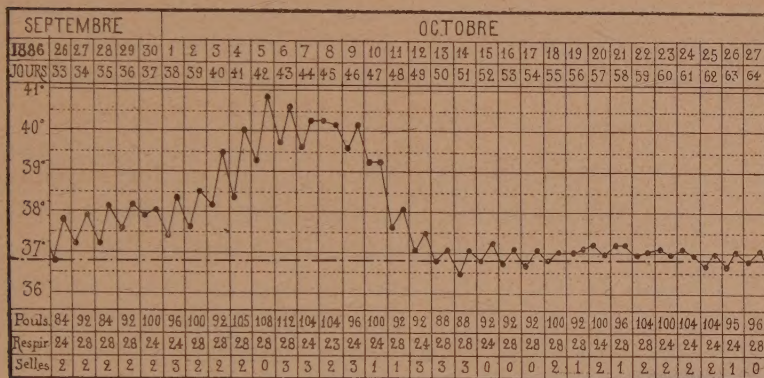
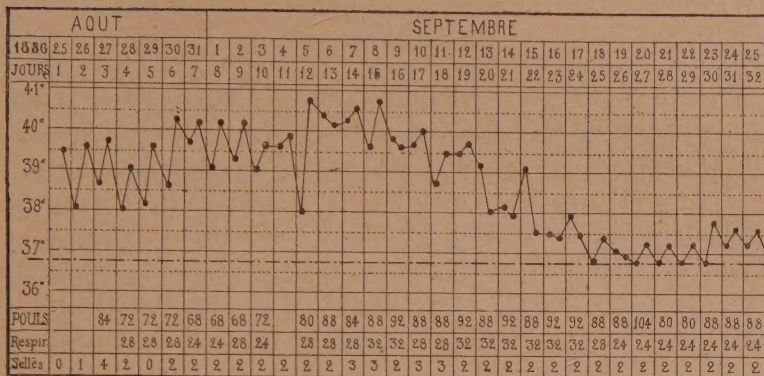


Fig. 1.

pas, et prend, sans en souffrir, de grandes quantités de liquide et de stimulants. Les seuls changements qui surviennent dans son état proviennent d'affections rhumatismales dans ses articulations. Un jour, c'est le genou qui est rouge, gonflé et très sensible au toucher; quelques jours après c'est le poignet. Parfois plusieurs articulations sont atteintes à la fois, ou il peut y avoir de la névralgie intercostale, de la sciatique, ou de l'inflammation et du gonflement dans le testicule.

Plusieurs semaines se passent ainsi : mais enfin la température revient peu à peu normale, le malade remonte peu à peu, son sang regagne le nombre normal d'hématies, le poids augmente et les forces reviennent.

Voilà la description clinique d'un cas ordinaire bien dessiné. Mais l'élévation de température est parfois le seul symptôme morbide, et, à l'autre extrême, la fièvre peut être au contraire assez grave pour être absolument impossible à distinguer de la fièvre typhoïde la plus rapidement mortelle.

Courbe de température. — Sans entrer dans d'autres détails sur les symptômes, je crois utile de dire quelques mots sur les courbes des températures dans la fièvre méditerranéenne.

Il suffit d'en examiner quelques-unes pour être frappé de leur irrégularité. On y voit aussi que dans la grande majorité des cas, cette fièvre a le type continu, les différences entre les températures du matin et du soir n'atteignant pas 1°. Mais parfois la fièvre tend à assumer le caractère rémittent ou intermittent, la température étant normale ou à peu près le matin, et montant le soir à 40° ou 40°,5.

Les cas bénins et sans complications donnent une courbe atteignant 39°,5 ou 40° pendant les 8 ou 10 premiers jours, et tombant ensuite au niveau normal du 15^e au 20^e jour, moment où la convalescence commence et se poursuit sans interruption.

Mais dans les cas typiques ordinaires, la marche est beaucoup moins satisfaisante, comme on peut le voir dans le diagramme précédent, relatif au même malade, qui montre la longue durée de la fièvre et ses rechutes si fréquentes (fig. 1).

On voit sur ce tracé une première élévation de température, arrivant à 40°,5 et descendant ensuite jusqu'à la normale, qui est atteinte le 26^e jour. Après 8 ou 10 jours d'apyrexie, il y a eu une nouvelle ascension thermique atteignant 40°,7, et signa-

lant une rechute qui dure 16 jours. Après 3 semaines, nouvelle période pyrétique, un peu plus courte que la précédente, et où le thermomètre atteint $40^{\circ},3$. Après cette rechute, la température n'était pas satisfaisante, avait tendance à s'élever au-dessus de la normale, et il y a eu comme une menace d'une nouvelle attaque entre le 112^e et le 118^e jour. Mais cette attaque a avorté,

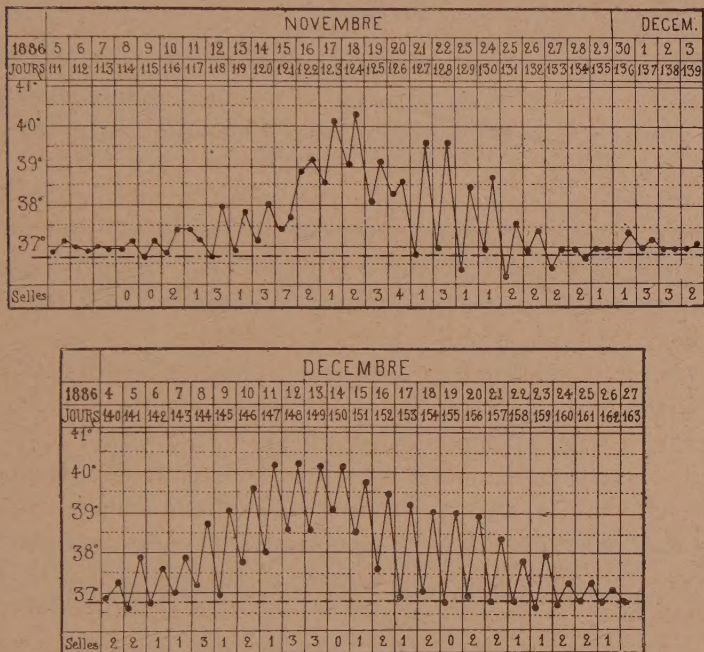


Fig. 2.

la température n'ayant pas atteint $38^{\circ},5$. Elle reste normale à partir de ce moment, et le malade, quoique faible et anémié, est renvoyé à son régiment pour être employé le premier mois à des besognes légères.

Que ces rechutes puissent se produire longtemps après le début, c'est ce que montre le tracé ci-dessus, qui en signale deux entre le 115^e et le 160^e jour de la maladie (fig. 2).

Bien que la marche de la température dans la fièvre méditerranéenne ait une tendance marquée à revêtir la forme ondulatoire, il y a pourtant de rares cas où les ondes caloriques sont séparées par des périodes régulières d'apyrexie.

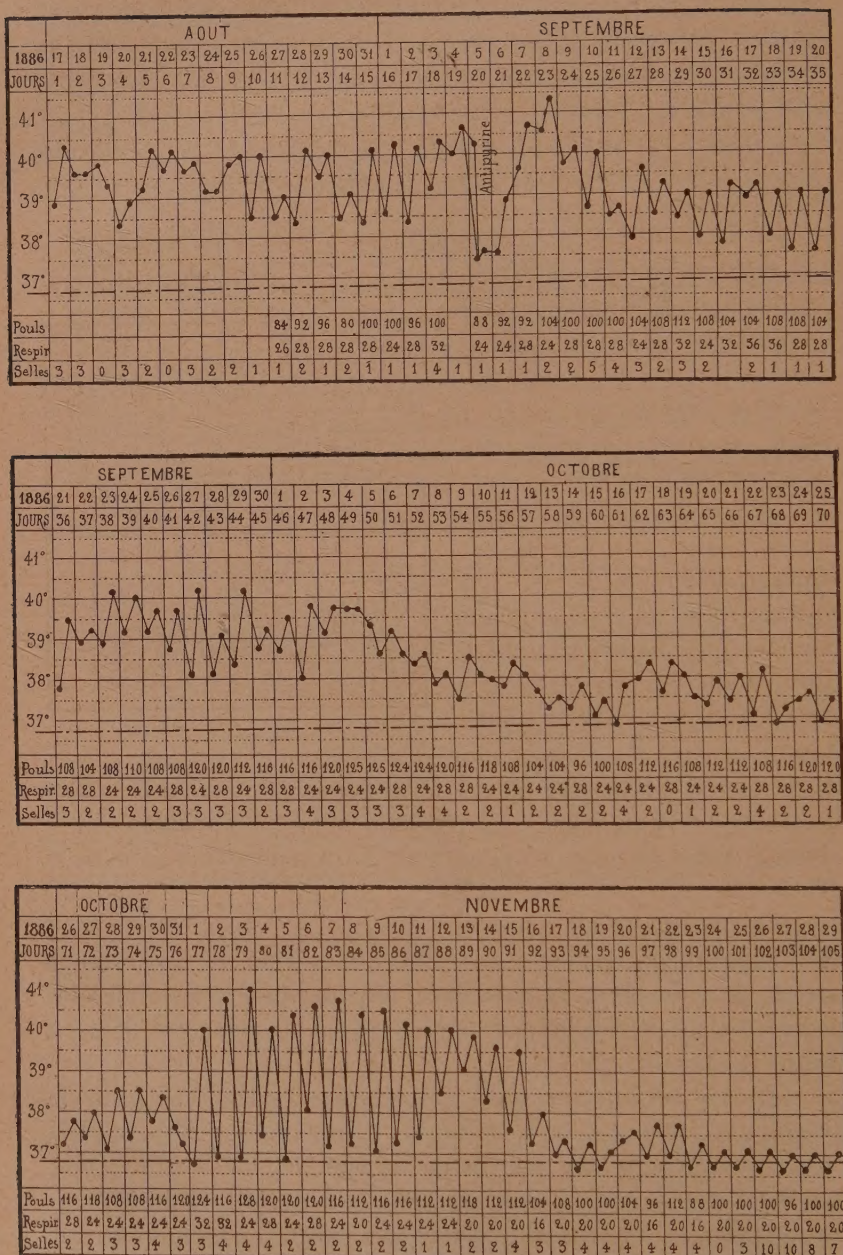


Fig. 3.

Dans la plupart des cas, la température reste un demi-degré ou un degré au-dessus de la normale entre les diverses recrudescences, et dans quelques-uns l'irrégularité de la fièvre masque partiellement ou complètement la succession des ondes.

C'est un de ces cas irréguliers que présente le tracé (fig. 3), où la température n'atteint sa hauteur normale que vers le 100^e jour.

En l'examinant, on voit que la première et la seconde des poussées de chaleur sont séparées par une période, non d'apyrexie, mais de températures plus basses, et qu'entre la seconde et la troisième poussée, la température est toujours supérieure à la normale, sauf en quelques points.

La troisième onde, du 77^e au 87^e jour, est intéressante comme exemple de ce type intermittent que nous avons signalé plus haut, la température étant à peu près normale à 8 heures du matin, tandis qu'à 2 heures du

Pouls	96	110	120	160	180
Respir	30	28	48	48	46
Salles	0	0	2	0	0

Fig. 4.

Dans les cas mortels, la température monte d'ordinaire rapidement avant la mort, atteignant $43^{\circ},3$ ou même, comme dans le tracé ci-dessous, $44^{\circ},2$. (Fig. 4.)

Bactériologie. — Le microbe de la fièvre méditerranéenne a été découvert par moi en 1887 à Malte (6), et sa présence constante dans les organes chez les malades morts de cette maladie a été vérifiée dans la même île par les deux chirurgiens Gipps R. N. et Hughes A. M. S. (7). On ne l'a signalé à ma connaissance dans aucune autre fièvre observée sur les bords de la Méditerranée.

Ce micrococcus (fig. 5), que j'ai appelé *M. Melitensis*, est rond ou légèrement ovale. Il mesure 0,3 μ de diamètre sur les préparations sèches. Dans l'eau, ce sont des points brillants, en actif mouvement moléculaire, presque tous simples, rarement par paires, jamais en chaînes. Il n'a pas de mouvements spontanés.

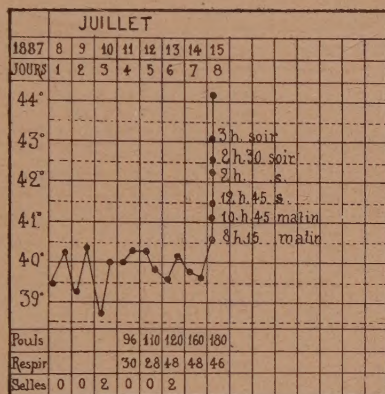


Fig. 4.

Il se colore bien par les solutions aqueuses de violet de gentiane, mais non par la méthode de Gram.

Dans du bouillon peptonisé, à 37°, on n'observe rien les premiers jours, mais le liquide se trouble ensuite, sans formation de pellicule à la surface.

Le meilleur milieu de culture est du bouillon de bœuf gélosé avec 0,5 0/0 de peptone, qu'on inocule soit par piqûre, soit en surface. Sur les cultures en piqûre faites avec la rate d'un cas mortel ou une culture antérieure, il n'y a pas de changement

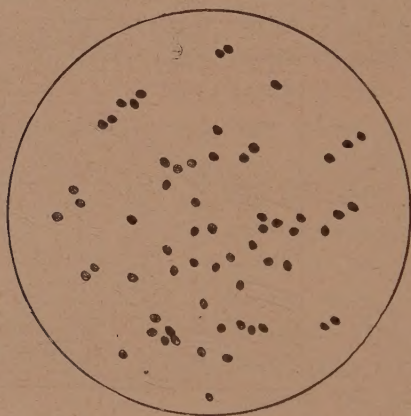


Fig. 5. *Micrococcus Melitensis*.

visible pendant plusieurs jours. On voit ensuite apparaître de petites taches d'un blanc de perle autour du point piqué, et de petites colonies blanches sur le parcours de l'aiguille. Après quelques semaines les colonies de la surface forment une rosette; la piqûre est une traînée massive, de couleur jaune-brun, à contour dentelé. Après quelques mois, la culture ne s'est pas étendue, et s'est foncée en couleur.

En surface, les colonies se présentent un peu autrement. Quelques-unes atteignent 2 à 3 millimètres de diamètre après 9 à 10 jours à 37°; elles sont rondes, à contour régulier; elles font un peu saillie au-dessus de la surface de la gélose, et ont un aspect lisse et brillant. Examinées par transparence, leur centre apparaît jaunâtre, la périphérie blanc bleuâtre. Ces mêmes colonies, à la lumière réfléchie, ne montrent pas trace de jaune, elles sont d'un blanc laiteux. Elles s'étendent peu et ne dépassent

pas, au bout d'un couple de mois, la largeur d'un grain de chènevis.

Le temps nécessaire pour que les colonies deviennent visibles à l'œil nu est assez constant. Il est de 7 jours à 25°, de trois jours et demi à 37°.

Quand les cultures par piqure sont faites sur de la gélatine nutritive à 10 0 0, maintenue à 22°, le développement est faible ou nul. Après un mois, le trajet de l'aiguille est à peine marqué, et à la surface on ne voit qu'une petite colonie blanche de la grosseur d'une tête d'épingle. La gélatine n'est pas liquéfiée.

Les cultures sur plaque de gélatine ne sont pas pratiques, à raison de la lenteur du développement du micrococcus aux températures auxquelles ce milieu reste solide.

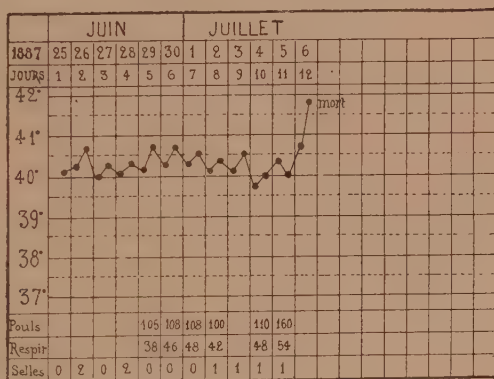


Fig. 6.

Il n'y a pas de développement sur pomme de terre à la température du sang.

Voici la liste et les courbes de température des cas mortels desquels j'ai retiré des cultures pures du micrococcus de la fièvre méditerranéenne :

1^{er} Cas. — H. D., 24 ans, admis le 25 juin 1887, mort à 5 h. 30 du soir, le 6 juillet 1887. — Autopsie 10 minutes après la mort. Pas d'élargissement ni d'ulcération des plaques de Peyer. Le tracé (fig. 6), donne la marche de la maladie.

2^e Cas. — A. B., 24 ans, admis le 26 juin 1887, mort le 11 juillet 1887. On n'a pas fait l'autopsie, mais 7 heures après la mort j'ai pu retirer une petite portion de la pulpe splénique pour inoculer des tubes de gélose, en employant un trocart et une canule stérilisés.

3^e Cas. — B. E., 23 ans, admis le 8 juillet, mort à 3 h. 30, le 15 juillet 1887. — Autopsie 10 minutes après la mort. Pas d'élargissement ni d'ulcération des plaques de Peyer. Voir, pour le tracé, la fig. 4.

4^e Cas. — J. C., âgé de 23 ans. Admis à l'hôpital le 30 juin, mort le 23 juillet 1887. — Autopsie, 10 minutes après la mort. Pas.

d'élargissement ni d'ulcération des plaques de Peyer. Tracé fig. 7.

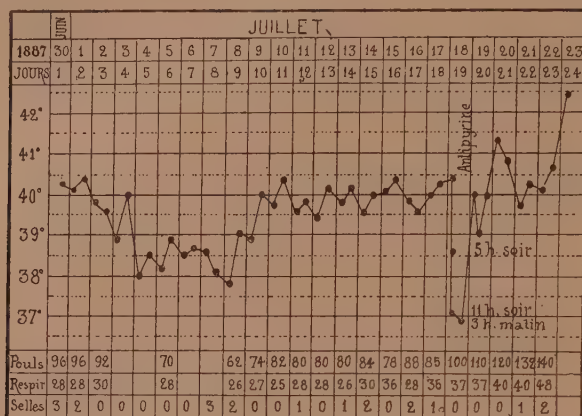


Fig. 7.

5^e Cas. — G. W., 23 ans, admis le 1^{er} août 1887, mort à 5 heures du matin le 22 septembre 1887. — Autopsie 40 minutes après la mort. Tracé fig. 8.

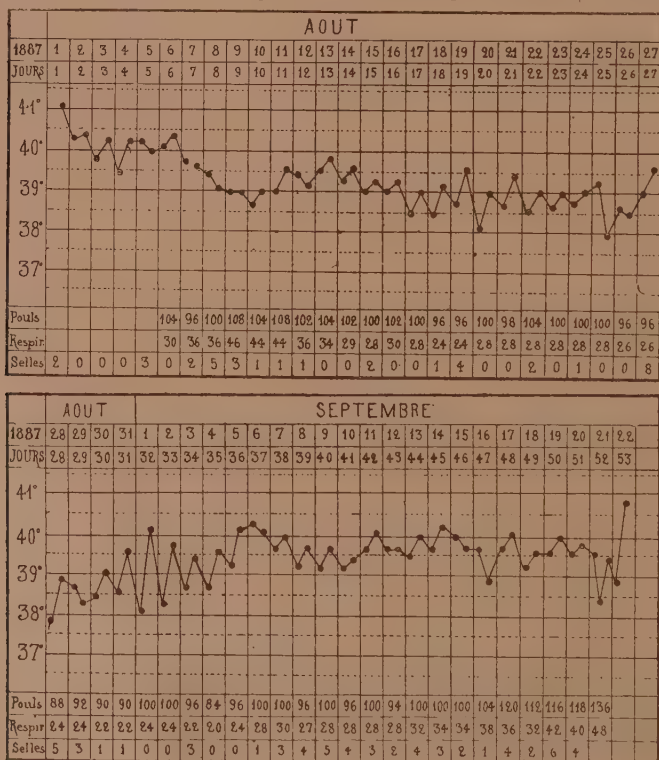


Fig. 8.

6° Cas. — J. G., 23 ans. Admis le 28 juillet 1888, mort à 4 h. 15 du soir, le 4 août 1888. — Autopsie 10 minutes après la mort. Tracé fig. 9.

7° Cas. — L. G., 22 ans. Mort après quelques jours de maladie. La rate

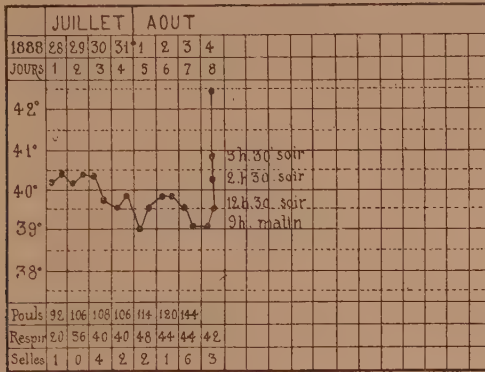


Fig. 9.

pesait 684 grammes. Pas d'élargissement ni d'ulcération des follicules intestinaux.

8° Cas. — C. D., 28 ans. Admis le 10 septembre 1888; mort le 17 septembre 1888. Forte musculature; glandes mésentériques non élargies. Pas

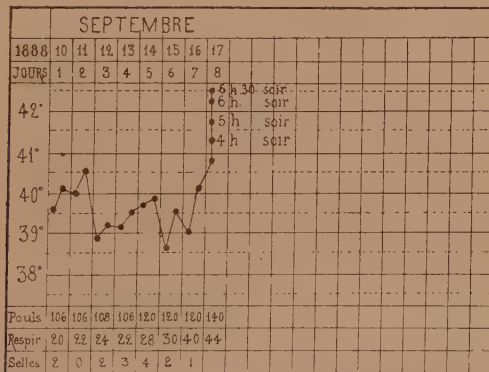


Fig. 10.

de traces d'engorgement glandulaire ni d'ulcération dans le petit ou le gros intestin. La rate pesait 390 grammes et était molle et pulpeuse. Tracé fig. 10.

Je dois les 2 cas suivants à l'obligeance du chirurgien capitaine Hughes, A. M. S., en ce moment à Malte.

9° Cas. — H. H., 22 ans, 72 jours de maladie. — A l'autopsie, rate

pesant 373 grammes, noire et de consistance assez ferme. Plaques de Peyer normales, ainsi que les glandes solitaires. Pas d'ulcération nulle part. Glandes mésentériques non élargies.

10° Cas. — G. S., 24 ans, 8 jours de maladie. — A l'autopsie, un peu de congestion à la base du poumon, en arrière. Foie pesant 2,730 grammes, élargi et congestionné. Intestins normaux. Rate congestionnée, pesant 400 grammes.

De tous ces cas, on a toujours réussi à tirer des cultures pures du micrococcus décrit plus haut. D'ordinaire les inoculations se faisaient avec la rate, mais parfois avec le foie et les reins. Le microbe de la fièvre méditerranéenne semble ne jamais

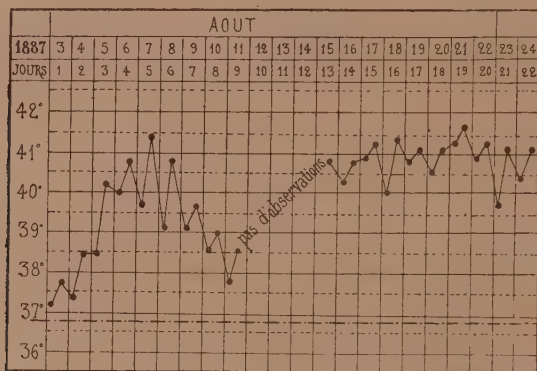


Fig. 41.

circuler avec le sang, ce que j'ai eu souvent l'occasion de vérifier. Cependant le Dr Hughes dit l'avoir retiré du sang d'un singe mort de la maladie.

En outre des cultures faites au moyen des organes frais après la mort, j'ai réussi deux fois à en obtenir par ponction de la rate pendant la vie, si bien qu'on peut considérer comme démontré la présence constante de ce micrococcus dans les cas de fièvre méditerranéenne à Malte.

Transmission de la fièvre méditerranéenne aux animaux. — On n'obtient que des résultats négatifs en inoculant de petites quantités de cultures pures de ce micrococcus sous la peau des souris, des cobayes et des lapins. Avec le singe, on réussit mieux, comme le montrent les expériences suivantes :

Exp. I. — Singe mâle, de l'espèce bonnet. Dans la quinzaine avant l'inoculation, la température de ce singe a varié entre 37°,2 et 37°,8. Il était

vif, mangeait bien et semblait en très bon état. Avec une portion de colonie prise sur un tube de gélose et délayée dans une petite quantité d'eau stérilisée, on lui a fait une inoculation sous la peau de l'avant-bras, avec toutes les précautions antiseptiques. Le tube de semence provenait du 1^{er} cas ci-dessus et avait un mois de culture.

Le tracé qui précède montre la marche de la température (fig. 11).

A l'autopsie, pas de tuberculose pulmonaire; foie congestionné, rate énormément élargie; pas d'ulcérations sur la membrane muqueuse des intestins. Immédiatement après la mort, on inocule 6 tubes de gélose avec la rate et 2 avec le foie. Dans tous, sauf un tube du foie, développement,

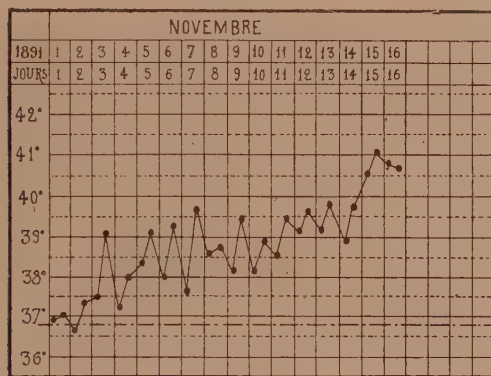


Fig. 12.

dans le temps ordinaire, de la culture caractéristique du micrococcus. Le tube qui ne l'a pas donnée est resté stérile.

Exp. II. — Singe mâle, espèce bonnet. Inoculation comme ci-dessus. La température est beaucoup montée, et la mort est survenue en 13 jours. Des inoculations sur gélose faites avec les organes ont donné un développement après 4 jours.

Le chirurgien-capitaine Hughes, à Malte, a aussi souvent réussi à donner la fièvre méditerranéenne à des singes. Voici le résumé d'une de ses expériences qu'il m'a communiquée.

Exp. III. — Singe mâle, espèce bonnet. L'animal est resté en observation pendant deux mois, et avait un bon appétit et une température normale. On lui a injecté, à l'avant-bras, 1 c. c. de bouillon stérilisé dans lequel on avait délayé une petite quantité d'une culture de 24 jours sur la gélose. La température a monté de suite, pour atteindre 41°, 1 le 15^e jour de la maladie. Les dix premiers jours le singe était vif et continuait à manger sa ration. Après ce temps, il a commencé à se coucher et à refuser la nourriture. La

mort est survenue 16 jours après l'inoculation. Le tracé ci-dessus montre la marche de la température (fig. 12)...

A l'autopsie, corps en bon état et cœur d'apparence normale. Poumons normaux, sauf une exsudation séro-purulente dans les bronches. Foie élargi et congestionné. Intestin normal, sauf un peu de congestion à la valvule iléo-cœcale. Rate élargie et congestionnée. Cultures réussies sur gélose avec la rate et le foie.

Sept singes en tout ont été inoculés avec des cultures pures du micrococcus de la fièvre méditerranéenne, 4 par le D^r Hughes et 3 par moi. Quatre sont morts avec les mêmes symptômes que l'homme, et leurs organes ont fourni le micrococcus en culture pure. Trois sont guéris après une maladie plus ou moins grave, ayant duré deux mois et demi dans deux des cas, trois mois dans le dernier, et qui, suivant le D^r Hughes, a présenté d'une façon remarquable le type intermittent de pyrexie observé chez l'homme.

Je crois donc démontré que le *Micrococcus Melitensis* est la cause de la fièvre méditerranéenne, et que cette fièvre est une maladie spécifique absolument distincte de la fièvre typhoïde ou de la malaria.

Quant à la question importante du mode de pénétration du parasite dans l'homme, par l'air, par l'eau ou par les aliments, on ne sait encore rien, et les difficultés qu'on rencontre dans la culture sont un obstacle à cette recherche.

BIBLIOGRAPHIE

1. VEALE. Report on cases of fever from Cyprus, Malta and Gibraltar. Netley, 1879. *Army medical Reports* 1879.
2. BORRELLI. Tifoïde intermittente. *Rivista clinica di Bologna*, 1877.
3. CAPOZZI. Della febbre tifoidea atipica. Napoli, 1887.
4. TOMASELLI. La febbre continua epidemica. Catania, 1879.
5. GIPPS. On Malta fever. *Trans. of epidem. Soc.*, 1890.
6. BRUCE. Note on the discovery of a micro-organism in Malta fever, Sept. 1887. *The Practitioner*.
7. HUGHES. Etiology of Mediterranean fevers. *The Lancet*, 3 dec. 1892.

SUR LE RÔLE PROTECTEUR DES MICROBES

DANS LA CRÈME ET LES FROMAGES

PAR E. DUCLAUX

Parmi les problèmes soulevés par mes études sur la maturation des fromages, et restés encore sans solution, il y a celui-ci : la matière grasse s'oxyde avec rapidité, même à la lumière diffuse, lorsqu'elle reste exposée à l'air à l'état de division extrême, comme dans la crème et les fromages ; le premier effet de l'oxydation est l'apparition d'une saveur savonneuse ou suiffeuse très désagréable, et par là très facile à percevoir. Comment se fait-il qu'elle ne soit pas plus fréquente dans la pratique, et que de la crème puisse vieillir, que des fromages puissent durer des mois ou des années sans prendre la saveur du savon de Marseille ?

Sans doute l'expérience a appris à se précautionner contre cette viciation de goût. On sait que la crème ne doit pas être exposée à la lumière directe du soleil, même tamisée par des vitres. On conserve le plus possible le fromage dans des caves où il trouve à la fois la fraîcheur et une demi-obscurité. Quand ce fromage doit vieillir, on le couvre, quand cela est possible, d'un enduit coloré, continu et imperméable, qui arrête à la fois l'oxygène et la lumière, en même temps qu'il évite la dessiccation. Voilà quelques-unes des réponses qu'on peut faire, en utilisant les faits que j'ai apportés, à la question que je posais tout à l'heure. Mais elles laissent de côté le fait essentiel, l'intervention des microbes, qui consomment à leur profit l'oxygène qui pénètre jusqu'à eux, soit dans la couche de crème, soit dans la masse du fromage. Ce n'est que lorsque le fromage vieillit outre mesure, quand les microbes y ont ralenti ou arrêté leur action, que l'oxygène agit sur le corps gras, et l'oxyde en donnant ces matières résineuses et ces oxyoléates

d'ammoniaque auxquels on peut attribuer le noircissement de plus en plus marqué de la pâte.

J'ai visé, en passant, ce rôle des microbes dans les *Principes de laiterie* que j'ai publiés tout récemment; mais je n'aurais peut-être pas songé à réunir mes études sur ce sujet sans une circonstance qui m'a permis de les étendre et d'en vérifier les premiers résultats. Un grand fabricant de fromages avait cru devoir essayer, dans l'intérêt de son industrie, de déplacer l'époque de maturité des produits qu'il livre, en les conservant pendant quelques mois au voisinage de 0°, température à laquelle il supposait, avec raison, que les actions microbiennes étaient sinon suspendues, du moins très peu actives. Sitôt les fromages moulés, et avant toute fermentation, on en garnissait une cave qu'une puissante machine réfrigérante amenait à — 2° environ. L'expérience montra que dans cette cave le fromage ne mûrissait pas, mais qu'il en ressortait avec un goût de savon très prononcé.

Ce n'était pas son seul défaut. La réfrigération ayant eu lieu par un système à circulation d'air, pour lequel la cave était le point chaud du circuit, il y avait eu dans cette cave une évaporation abondante, de sorte que les fromages s'étaient desséchés. Le déchet était monté à 20 0/0. La facilité de pénétration de l'air dans la pâte avait naturellement augmenté, si bien que c'était dans toute la masse, et non pas seulement à la surface, qu'on relevait du mauvais goût. Seuls avaient été préservés, et encore d'une façon irrégulière, les fromages dans lesquels, malgré le froid, avaient poussé des moisissures, ou bien encore ceux qui, trop largement habités au début, avaient été, malgré le froid, la proie des microbes, et avaient subi un commencement de putréfaction. Il faut remarquer en effet que l'air de la cave, aspiré d'un côté pour aller à l'appareil réfrigérant, et refoulé de l'autre, avait fini par se débarrasser de son oxygène et n'entretenait pas la combustion des bougies quand on rouvrait la cave pour la visiter. La fermentation qui s'était établie dans quelques pièces était donc une fermentation anaérobie ou une putréfaction. Ces fromages n'étaient pas savonneux, mais ils n'en étaient pas meilleurs.

Quand le fabricant est venu me consulter, je lui ai fait observer qu'il aurait pu prévoir une partie de ces effets, et je

lui ai demandé des échantillons de ses produits pour savoir si j'y trouverais la confirmation de mes premières expériences. Ce sont les résultats de ce travail que je voudrais exposer ici.

I

Je dois commencer par indiquer quels ont été mes moyens d'étude. D'après les travaux que j'ai publiés jusqu'ici, une matière grasse exposée à l'air subit simultanément deux procès de destruction différents et indépendants l'un de l'autre, bien qu'ils associent leurs efforts : 1° une saponification, qui dédouble les corps gras en acides gras et en glycérine; 2° une oxydation qui semble porter d'abord de préférence sur l'acide oléique, parce que ce n'est pas un acide gras saturé, mais qui finit par s'attaquer à toute la masse.

L'étude des degrés par lesquels passe cette oxydation et du niveau qu'elle atteint à un moment donné est des plus difficiles. Bien que j'y aie passé beaucoup de temps, je ne suis pas en mesure de publier rien de précis. Nous verrons tout à l'heure quelques-uns des caractères qui permettent de juger, en gros, de l'intensité de cette oxydation.

La science est un peu plus avancée en ce qui concerne la saponification. On sait que c'est là un phénomène normal, irrésistible, que nous pouvons seulement activer ou modérer, mais dont il est impossible d'arrêter la marche. Chevreul avait découvert des traces d'acides gras libres dans le beurre le plus frais, et j'ai montré que dans du beurre conservé à l'abri de l'air, des microbes et de la lumière, dans des boîtes closes, la saponification de la matière grasse croissait fatalement avec le temps de conservation.

Quand ce beurre est exposé à l'air, cette saponification, qui commence et se continue de préférence sur les glycérides à acides volatils, sur la butyrine, la caproïne et la capryline, permet l'évaporation de ces acides. Le beurre se met à sentir le *rance*. Mais cette perte ne se fait vite que dans les couches superficielles, parce que les acides gras, même les plus volatils, quittent péniblement la matière grasse qui les contient. Même à l'ébullition, un beurre ranci ne laisse pas passer dans la vapeur d'eau tout son acide butyrique ni son acide caproïque libres. La perte en

acides gras devient au contraire rapide si le beurre peut nourrir des microbes qui les consomment ou les brûlent, surtout des mucédinées, qui, ainsi que je l'ai montré, sont très actives sous ce rapport. Dans le fromage, les microbes de la pâte peuvent jouer le même rôle.

Pour apprécier le degré de saponification auquel est arrivé un corps gras, il y a deux méthodes principales. L'une, que j'ai souvent employée, consiste à additionner la solution éthérée du corps gras de chaux finement éteinte. En agitant, on amène, entre cette poudre impalpable de chaux et les acides gras de la liqueur, la formation d'un savon calcaire insoluble, qui permet de séparer, par une simple filtration, les acides gras libres, et d'en étudier la nature. J'ai toutefois fait observer que ce moyen n'est bon qu'avec les corps gras très faiblement oxydés. Avec les autres, le savon de chaux est soluble dans l'éther, et si on peut en apprécier la proportion en mesurant la quantité de chaux entrée en solution, il devient impossible d'en étudier la nature.

Le second moyen, qui laisse de côté la question de qualité et de nature, permet une appréciation assez exacte de la quantité. Il revient à saturer, par une solution alcoolique titrée de potasse, l'acide ou les acides libres présents dans la solution éthérée. La grosse question est celle de l'indicateur, qui manifeste, par un changement de teinte, le moment où la saturation est terminée. Ce moment ne correspond pas à la neutralité de la liqueur, le savon de potasse étant lui-même alcalin. La teinture de tournesol ne donne rien et commence à virer au bleu dès que les acides dont le poids atomique est le plus faible, les acides butyrique et caproïque, sont saturés. L'orangine vire à peu près au même moment. C'est la phtaléine du phénol qui semble jusqu'ici convenir le mieux. Son virage au rouge est assez brusque quand on ajoute goutte à goutte la solution alcoolique de potasse à la solution éthérée de matière grasse. Ce virage correspond-il exactement au moment où tout l'acide gras est saturé et où il y a de la potasse libre dans la liqueur? C'est ce qui n'est pas démontré. Je me suis assuré, en opérant avec de l'acide stéarique aussi pur que possible, que le virage au rouge violacé correspond assez exactement au moment où il y a de la potasse en excès dans la liqueur. Mais il faudrait pouvoir compter sur une exactitude absolue, indépendante des circon-

stances extérieures, et l'opération reste encore un peu empirique.

Quoi qu'il en soit, on remarque que le liquide, qu'un petit excès de potasse a fortement rougi, se décolore en quelques minutes si on le laisse à l'air. C'est qu'une nouvelle portion de matière grasse s'est décomposée, en donnant de la glycérine neutre et un acide qui a saturé la potasse libre. En rajoutant de la liqueur alcaline, on a une nouvelle coloration, suivie bientôt d'une décoloration nouvelle, et on peut aller ainsi jusqu'à ce que la couleur finisse par persister. A ce moment, la saponification est terminée.

La présence de potasse en solution dans une liqueur éthérée limpide contenant aussi la matière grasse active donc la saponification. On sait combien, dans les opérations de l'industrie comme dans celles du laboratoire, cette saponification est ennuyeuse. Si on chauffe simplement le corps gras en présence d'une solution de potasse ou de soude dans l'eau, ce sont des heures qu'il faut passer quelquefois à surveiller son ballon avant d'y voir disparaître tout trouble et toute trace de corps gras. On peut accélérer un peu l'opération en ajoutant de l'alcool, mais on s'expose à des pertes par suite de la formation d'éther butyrique, et M. Viollette, qui a confirmé mes indications à ce sujet, a montré que ces pertes pouvaient atteindre 10 0/0 de la matière grasse. On saponifie au contraire, en moins d'une heure et sans perte, une quantité quelconque de corps gras en le mettant, en solution éthérée, en contact avec une solution de potasse dans l'alcool, qui sert de trait d'union et assure le contact intime de l'alcali et du corps gras.

Voici comment on peut opérer. On dissout dans environ 20 c. c. d'éther 3 à 4 grammes de matière grasse. On ajoute un volume égal d'alcool à 95°, puis, goutte à goutte, au moyen d'une burette graduée, une solution alcoolique étendue de potasse que l'on a titrée elle-même au moyen d'une solution décime. Du volume versé pour ramener au rouge violacé la liqueur additionnée de quelques gouttes d'une solution alcoolique de phénolphthaleïne, on conclut la quantité des acides libres. On rajoute ensuite d'un seul coup la quantité voulue d'une solution plus concentrée de potasse dans de l'alcool fort, dont on connaît le titre approximatif. En comptant sur 250 milligrammes d'alcali par chaque gramme de corps gras employé, on est sûr d'être

toujours au-dessus de la dose nécessaire. Il est inutile d'ailleurs d'ajouter un excès d'alcali, la saponification étant presque aussi rapide quand on n'a employé que la quantité strictement nécessaire.

Le liquide doit rester limpide ou se troubler à peine. S'il se trouble à fond, c'est qu'il s'y précipite un peu de savon, qu'on redissout en y ajoutant un peu d'alcool. On l'abandonne à lui-même, sans y toucher, pendant une heure. La saponification est d'ordinaire terminée en moins d'une demi-heure, mais il est plus prudent de lui laisser une demi-heure de plus. On évapore alors au bain-marie le liquide alcoolique éthéré, après avoir eu la précaution d'ajouter quelques petits fragments de papier à filtrer ou de pierre ponce, pour éviter les soubresauts. Puis, quand il ne reste plus que quelques centimètres cubes de liquide, on reprend par l'eau. Le liquide doit rester parfaitement limpide. S'il se trouble, c'est qu'on n'avait pas rajouté assez de potasse, ou qu'on ne lui a pas laissé assez de temps pour agir.

Comme l'opération a eu lieu sans pertes ¹, on peut se servir de ce liquide pour y apprécier l'excédent d'alcali, suivant la méthode de Koettstorfer. Il est coloré en rouge par la phénol-phtaléine qu'on y a ajoutée à l'origine, et il suffit d'y verser une solution titrée d'acide pour le décolorer. Il m'a toujours paru que cette décoloration n'était pas franche, et je ne sais comment font les chimistes qui emploient avec tant de sécurité la méthode de Koettstorfer à la recherche du *quantum* de falsification d'un beurre. J'ai toujours trouvé préférable de faire servir le savon obtenu à la séparation et au dosage des acides volatils, suivant la méthode que j'ai fait connaître ².

Dans un vase gradué à 110 c. c., on introduit la solution de savon. On ajoute ce qu'il faut d'acide sulfurique pour sursaturer légèrement la quantité de potasse employée. On laisse les acides gras se rassembler à la surface : au besoin, on les aide par une

1. On n'observe à aucun moment l'odeur de l'éther butyrique, qui est constante pendant la saponification à chaud en présence de l'alcool, et au départ duquel est due, sans doute, la perte d'acide butyrique constatée par M. Viollette. Cela tient à ce qu'on ne chauffe ici que lorsque tout l'acide butyrique est combiné à la potasse : c'est entre le moment où il quitte la matière grasse et celui où il se combine à la potasse qu'il est capable de s'unir avec l'alcool dans le mode de saponification ordinaire, et de quitter la liqueur à l'état d'éther butyrique.

2. *Le Lait*, p. 313.

douce chaleur. Quand ils forment une masse fondue et unique, on complète à 110 c. c. le liquide qu'ils surnagent, après l'avoir laissé refroidir à la température ordinaire. On introduit enfin le tout dans une fiole de verre de Bohême de 250 c. c. environ, dans laquelle se fait la distillation.

Pour pouvoir employer telles quelles les tables que j'ai publiées, il faut distiller 80 c. c. sur les 110. Le liquide qu'on obtient est trouble par suite de la présence d'un peu d'acide caprylique, dont la plus grande partie forme des petites lentilles à la surface. On sature le tout au moyen d'eau de chaux titrée, et, en multipliant le nombre trouvé par un facteur convenable, on a l'acidité totale due aux acides volatils contenus dans la quantité de matière grasse employée.

L'étude qualitative de ces acides se fait par une distillation nouvelle, dans le détail de laquelle j'ai introduit une petite modification. Autrefois, je comptais comme mélange d'acide caproïque et d'acide butyrique tout l'acide caprylique contenu dans le beurre. J'ai vu depuis qu'il était possible d'en faire la distraction et le dosage approximatif, en profitant de ce que le caprylate de chaux est presque insoluble dans l'eau.

En évaporant au bain-marie le résidu de la première distillation, on voit se former et flotter à la surface des pellicules qui se mouillent difficilement. Quand le liquide est réduit à 25 ou 30 c. c., on le jette sur un petit filtre qui retient ces pellicules, formées presque exclusivement de caprylate de chaux. Un lavage sommaire avec 15 à 20 c. c. d'eau n'en dissout pas une quantité sensible, et entraîne au contraire les sels solubles, butyrate et caproate de chaux.

Dans ce mélange, on met en liberté les acides volatils en y ajoutant la quantité voulue d'acide tartrique, et en laissant au précipité de tartrate de chaux quelques heures pour se former. On décante ensuite le liquide acide. On le ramène à 110 c. c. avec les eaux de lavage, et on l'étudie par les procédés de distillation fractionnée que j'ai fait connaître.

Ces procédés permettent de trouver assez approximativement le rapport entre les quantités d'acide butyrique et d'acide caproïque contenues dans le dernier liquide distillé. Ils permettent aussi de remonter de ce rapport à celui que présentaient les deux acides dans le liquide de saponification de la matière

grasse, et par conséquent dans la matière grasse elle-même. Connaissant par le premier dosage à l'eau de chaux la quantité totale d'acides volatils, et, par le second, la proportion de l'acide butyrique à l'acide caproïque, on peut trouver les proportions pondérales de chacun d'eux.

C'est ici que nous retrouvons la petite modification dont je parlais tout à l'heure. Le premier dosage à l'eau de chaux correspond à la totalité des acides volatils distillés, acide butyrique, caproïque et caprylique. — Avant de faire le calcul pour les deux premiers, il faut faire le départ du dernier. On y arrive assez facilement et avec une approximation suffisante en opérant de la façon suivante. La première saturation faite sur la partie distillée du liquide de saponification avait par exemple exigé m centimètres cubes d'eau de chaux. Dans la deuxième distillation, d'où a été éliminé aussi bien que possible l'acide caprylique, on en a trouvé m' , et de cette quantité correspondant à ce qui a passé dans les 80 c. c. distillés, on peut conclure, par les tables que j'ai données, la quantité n' restée dans les 30 c. c. qu'on a laissés dans le vase de distillation. La quantité d'eau de chaux représentée par $m' + n'$ correspond donc à l'acide butyrique et à l'acide caproïque. En la retranchant de m , la différence $m - m' - n'$ donne l'acide caprylique.

Grâce à l'insolubilité du caprylate de chaux dans l'eau, cette méthode de dosage, qui n'est bonne que pour un mélange de deux acides, peut donc convenir à un mélange de trois. Mais il n'en est plus de même quand à l'acide butyrique et à l'acide caproïque, éléments normaux de la constitution du beurre, vient se joindre l'acide formique que j'ai démontré être un produit constant de l'oxydation de la matière grasse. On est averti de sa présence en ce que la méthode, qui doit fournir des nombres constants, ou à peu près constants, pour le rapport entre l'acide butyrique et l'acide caproïque, ne donne plus rien, ou ne fournit pour ce rapport que des nombres toujours croissants et sortant tout à fait des limites ordinaires.

Cela tient à ce que l'acide formique, au lieu de passer de préférence avec les premières portions de liquide distillé, comme le font les acides butyrique et caproïque, s'accumule au contraire dans les résidus restant dans le vase de distilla-

tion, et la décroissance du titre acide des diverses prises faites dans le liquide distillé, au lieu d'être régulière et rapide, se fait avec plus de lenteur, et peut même quelquefois, lorsque la quantité d'acide formique est notable, aboutir à une augmentation pour les dernières prises. Ainsi averti, on peut aller chercher l'acide formique dans le liquide restant dans la cornue. Il est même prudent, toutes les fois qu'on a affaire à du beurre qu'on peut soupçonner d'être oxydé pour une cause quelconque, de faire cette recherche en poussant plus loin que nous ne l'avons dit plus haut la distillation du liquide de saponification. On recueille d'abord les 80 c. c. destinés au dosage par l'eau de chaux et à la continuation de l'expérience. On recueille ensuite à nouveau 13 à 20 c. c. pour y rechercher l'acide formique par le nitrate d'argent ammoniacal. Comme cet acide reste dans la cornue, il y en a naturellement plus dans le résidu de la première distillation que dans celui de la seconde, et c'est pour cela que nous le cherchons de préférence dans les résidus laissés par le liquide de saponification. Un beurre frais n'en donne pas trace. Il en donne d'autant plus qu'il est plus oxydé et résinifié.

Malheureusement je n'ai trouvé aucun rapport bien visible entre l'intensité probable de l'oxydation et la quantité d'acide formique produit. S'il y a de cet acide formé dès le début de l'oxydation, il se forme en quantités très faibles, et n'est pas décelable. On ne commence à en trouver que lorsque l'oxydation est déjà très avancée. Comme je le disais tout à l'heure, la mesure précise du degré d'oxydation est encore à trouver. On n'en a en ce moment que deux témoins, la présence de l'acide formique que je viens de signaler, et un autre qui est le suivant : quand on ajoute de la potasse à la solution éthérée de la matière grasse qu'on veut saponifier, la teinte du liquide se fonce à peine quand la matière grasse est fraîche ; quand elle est oxydée, au contraire, il se produit une teinte brune plus ou moins foncée, due sans doute à la formation d'un oxyoléate noir de potasse. Il faut surveiller ces deux caractères un peu grossiers, mais cependant utiles à consulter dans un problème aussi compliqué que celui dont nous nous occupons actuellement.

II

Arrivons maintenant à la question que nous nous sommes posée en commençant. Je commencerai par l'étude d'un beurre qui va nous fournir à la fois une application des méthodes qui précèdent, et une notion fondamentale au sujet de cette question.

A. *Beurres maintenus à l'abri de l'air et de la lumière.* — C'est un beurre primé au concours agricole de Paris, en 1886, et analysé une première fois à l'état frais¹. Ce beurre a ensuite été fondu, filtré et enfermé dans un petit flacon à col étroit, hermétiquement fermé par un bouchon, dans lequel il n'était à l'origine en contact qu'avec ce qu'il pouvait avoir absorbé d'oxygène pendant les manipulations. Il a été analysé une seconde fois six mois, puis une troisième fois un an après la première analyse. On ne prélevait à chaque fois que la petite quantité de matière nécessaire pour l'opération, et le flacon était rebouché et conservé à la lumière diffuse.

Ces trois essais n'ayant montré que de très faibles variations dans la proportion et la composition des acides volatils, on a attendu sept ans pour faire une quatrième analyse. Pour abrégér, je ne donnerai que les résultats de cette dernière étude, et comme la saponification y a été faite par le procédé que j'ai décrit plus haut, tandis que les trois autres saponifications ont été faites par le procédé que j'avais décrit dans mes livres, à chaud et sans alcool, je ferai la comparaison de la première et de la dernière analyse pour montrer l'identité des résultats.

En mars 1886, 2^{er}, 930 de beurre saponifiés à chaud, et le savon décomposé par l'acide sulfurique, avaient donné, pour 110 c. c. de liquide distillés à 80 c. c., une quantité d'acide volatil saturée par 47 c. c. eau de chaux de 22,8 c. c.

En mars 1893, 3^{es}, 130 de beurre ont exigé, saponifiés à froid et la distillation faite dans les mêmes conditions, 50,5 c. c. de la même eau de chaux. La proportion est la même. Elle était la même aussi dans les deux essais intercalaires. *La saponification à froid donne donc les mêmes résultats que la saponification à chaud, et sept années de séjour dans un flacon clos, à la lumière diffuse et*

1. C'est le n° 7 de mon livre : *Le Lait*, p. 323, et des *Principes de laiterie*, p. 263.

en présence d'une quantité d'air limitée, n'ont rien changé à la proportion d'acides volatils contenus dans un beurre.

Voyons maintenant si la composition de ces acides est restée la même. Il n'y a pour cela, nous le savons, qu'à soumettre à une distillation fractionnée le produit saturé et évaporé de la première distillation, après en avoir séparé la plus grande partie du caprylate de chaux au moyen d'une filtration, et remis en liberté au moyen d'acide tartrique, les acides volatils qu'il contient. Le liquide ramené à 110 c. c., on distille en prélevant 8 prises successives de 10 c. c. Chacune de ces prises est saturée à part. Quand tout est terminé et qu'on connaît la quantité totale d'eau de chaux employée, on cherche comment elle s'est distribuée dans les diverses prises, et on obtient une série de nombres, caractéristiques de la marche de la distillation, qui peuvent servir à trouver la nature et la proportion des acides volatils sur lesquels on a opéré. Voici cette série pour l'analyse de 1886 et celle de 1893 :

	1886	1893
1 ^{re} prise	24,4 °/o	24,7 °/o
2 ^e »	43,6 »	43,7 »
3 ^e »	58,9 »	58,8 »
4 ^e »	71,0 »	71,2 »
5 ^e »	80,7 »	81,2 »
6 ^e »	88,5 »	89,0 »
7 ^e »	95,1 »	95,1 »
8 ^e »	100,0 »	100,0 »

La ressemblance est aussi grande que possible, étant données les irrégularités inévitables de toute distillation, alors même qu'elle est faite dans le même appareil, à la même pression et à la même température. Concluons donc que *la composition des acides volatils est aussi restée constante.*

Reste maintenant à savoir quelle est cette composition. C'est une question difficile quand il y a trois acides mélangés, comme c'est ici le cas, et je crois avoir réalisé un petit progrès sur mes publications anciennes en procédant de la façon suivante.

Dans l'analyse de 1893, il avait fallu 50 c. c. 5 pour la saturation des acides volatils dans la première distillation. Il en a fallu 43 c. c. en tout dans la distillation fractionnée pour saturer les huit prises successives de 10 c. c. Le liquide resté dans la

cornue dans cette seconde distillation est peu acide et, en comptant que pour le saturer il faut environ 6 0/0 de la quantité d'eau de chaux employée à saturer les 8 prises, on se tient très près de la vérité. La quantité d'acide introduite dans la cornue à la seconde distillation correspondait donc environ à 43 c. c. + 0,06. 43 c. c. soit à 43,5 c. c. La différence à 50,5 c. c., soit 5 c. c., correspond donc à la quantité d'acide caprylique passé à la première distillation, et arrêté à la seconde par la filtration du caprylate de chaux. Cette quantité d'acide caprylique est de 0,0316 gr. qui, pour un poids de matière grasse égal à 3^{er},130, donnent 1,01 0/0 d'acide caprylique.

Quant aux acides restants, ils sont formés d'un mélange d'acide butyrique et d'acide caproïque facile à calculer avec les tableaux que j'ai donnés dans mon livre sur le lait (p. 323 et 324). On trouve facilement ainsi, pour la matière grasse de ce beurre, en 1893, et par suite en 1886, puisqu'il n'y a pas eu de changement, les nombres suivants :

Acide butyrique	4,45 %
Acide caproïque	2,14 %
Acide caprylique	1,01 %
Total	<u>7,60 %</u>

En 1886, je laissais l'acide caprylique confondu avec les deux autres acides, et j'avais trouvé 7,58 0/0 d'acides volatils. Je crois ma nouvelle évaluation plus voisine de la vérité, mais je ne prétends nullement que j'évalue ainsi tout l'acide caprylique contenu dans le beurre. Cet acide n'est pas à proprement parler volatil à la température de la distillation. Il est entraîné par la vapeur d'eau, ce qui n'est pas exactement la même chose. Il est de plus assez fortement retenu par la matière grasse restant dans la cornue, de sorte qu'il faudrait peut-être insister, et multiplier les distillations, pour le recueillir tout entier. C'est peut-être pour cela que M. Viollette¹ en trouve plus, en moyenne, dans ses essais, que je ne le fais dans les miens.

Quoiqu'il en soit, la conclusion de cette étude est indépendante de la solution donnée ou à donner à cette difficulté. Quelle que soit la composition des acides volatils, elle ne

1. *Comptes-rendus de l'Académie des Sciences*, t. CXI, 1890, p. 345.

subit pas de variations appréciables dans un beurre conservé pendant sept ans dans les conditions signalées plus haut.

J'ai retrouvé cette même conclusion pour un second beurre; le n° 9 de mon livre sur le lait, qui avait été conservé côte à côte avec le premier, et qui a été analysé deux fois, en 1886 et en 1893. La proportion totale d'acides volatils y était aussi la même, bien que la saponification ait été faite à chaud la première fois, à froid la seconde. Quant à l'identité de composition de ces acides volatils, elle résulte du parallélisme des deux séries suivantes, qui correspondent à celles qui ont été transcrites plus haut.

	1886	1893
1 ^{re} prise	25,5 ‰	25,1 ‰
2 ^e »	45,3 »	44,6 »
3 ^e »	60,3 »	60,1 »
4 ^e »	72,5 »	72,1 »
5 ^e »	82,3 »	82,0 »
6 ^e »	89,8 »	89,9 »
7 ^e »	95,6 »	95,6 »
8 ^e »	100,0 »	100,0 »

Concluons donc que la longue conservation du beurre à l'abri relatif de l'air et de la lumière n'amène pas de changements appréciables à nos méthodes d'analyse, dans la proportion et la composition de leurs acides volatils. Ces beurres n'étaient pourtant plus des beurres frais. Ils avaient très légèrement blanchi, sans être devenus incolores après fusion. Leur saveur était suiffeuse. L'oxydation en était évidemment commencé, mais elle n'était qu'à ses débuts, et, en particulier, il n'y avait pas de traces sensibles d'acide formique.

La saponification, qui, je l'ai dit plus haut, est un phénomène indépendant de l'oxydation, n'était pas non plus poussée très loin. On peut l'évaluer en bloc avec la solution alcoolique de potasse titrée et la phénolphthaléine comme indicateur. Il est commode de la calculer en acide butyrique par kilogramme de beurre. Sur le beurre frais, la quantité d'acides gras saponifiés, évalués en acide butyrique, est toujours faible et ne dépasse guère 18¹/₂ par kilogramme¹. Elle n'était montée en sept ans

1. Sur ce total, l'acide butyrique réel ne compte guère que pour 6 à 10 ‰.

qu'à 3^{er},9 pour le premier des beurres étudiés plus haut et à 7^{er},4 pour le second.

Dans le beurre fondu et filtré, la saponification est donc très lente, et, si on protège en outre le beurre contre l'action de l'oxygène et celle de la lumière, il peut se conserver plusieurs années sans changer sensiblement de propriétés. Ce n'est plus du beurre frais. La saveur délicate qu'il présente à l'origine est la première atteinte et disparaît, mais le beurre reste mangeable. C'est la justification d'une pratique très répandue dans les campagnes.

Je peux appuyer cette conclusion par l'étude d'un autre beurre fondu et filtré, conservé depuis 1886 dans un flacon bouché à l'émeri hermétiquement clos, et qui n'avait pas été ouvert depuis sept ans. Le beurre y était resté jaune, et, tout en ayant pris une saveur légèrement suiffeuse, restait encore mangeable. Il n'était nullement rance. La quantité et la proportion des acides volatils n'y avait sensiblement pas varié, et, comme dans les beurres précédents, la saponification était restée faible, puisqu'elle n'atteignait que 3^{er},48 par kilogramme.

B. Beurre faiblement aéré à l'abri de la lumière. — Comparons maintenant ces beurres à un autre beurre dont voici l'histoire. Il m'était arrivé comme garanti par un procédé de conservation qui consiste essentiellement à le réduire en fils fins comme du vermicelle, et à lui faire subir un séjour plus ou moins long dans de l'eau contenant du sel, du sucre et de l'acide borique, après quoi on enlève ce liquide, qu'on remplace par de l'eau contenant du sel et du sucre. Dans le liquide qui baignait le beurre que j'ai reçu, j'ai trouvé 1, 1 0/0 de sel, et des traces indosables de sucre. Il n'y avait pas d'acide borique. Le beurre avait été conservé dans le flacon, mal scellé avec un bouchon et de la cire, dans lequel avait été fait l'envoi. Il avait deux ans. Il était, au moment de l'ouverture du flacon, un peu suiffeux, mais très peu, moins que certains beurres de seconde qualité et vendus comme frais. En somme, il était mangeable. L'étude des acides volatils n'a pu être faite par comparaison avec le beurre frais de la même époque et de la même provenance, mais elle n'a révélé rien d'anormal, sauf la présence d'une trace d'acide formique. La quantité d'acides gras saponifiés, évaluée

en acide butyrique, atteignait 22^{gr},3 par kilogramme de beurre. L'oxydation et la saponification y sont donc beaucoup plus avancées, bien que la durée de conservation soit moindre, mais il faut noter qu'ici le beurre était resté en contact avec de l'eau légèrement salée. Le contact de l'eau, même salée, active la saponification.

C. *Beurre fortement aéré à l'abri de la lumière.* — Une autre portion de ce même beurre avait été enfermée depuis deux ans dans une boîte de bois mal close et conservée au laboratoire à côté du précédent échantillon. Celle-ci avait subi, à peu près à l'obscurité, l'action de l'air et l'évaporation. Au bout de deux ans, on a fondu le beurre, qui était devenu très odorant, mais n'avait pas perdu sa couleur jaune, sauf dans une couche très superficielle. L'étude faite par comparaison avec le même beurre conservé en flacon a montré : 1^o que la quantité totale d'acides volatils avait diminué d'environ un quart par conservation dans la boîte au contact de l'air; 2^o que l'acide butyrique avait diminué dans de plus fortes proportions que les acides caproïque et caprylique; 3^o que la quantité d'acide formique était aussi plus grande que dans le flacon mal clos; 4^o que la saponification était aussi plus avancée dans la boîte, attendu qu'elle atteignait l'équivalent de 71^{gr},6 d'acide butyrique par kilogramme de beurre.

Il faudrait ajouter à ce chiffre celui qui correspond à l'acide butyrique évaporé et évidemment saponifié avant évaporation. J'ai montré depuis longtemps que la saponification, lorsqu'elle se fait ainsi sous l'action du temps, porte de préférence sur les glycérides à acides volatils. Donc, dans ce beurre soumis à une oxydation lente et à une évaporation facile, il y a rancification, perte d'acides volatils par évaporation, et surtout d'acide butyrique qui donne au beurre rance son odeur caractéristique. La comparaison de ces résultats donne peut-être l'explication des nombreuses contradictions qui se sont produites sur le point de savoir s'il y a ou non diminution des acides volatils pendant la rancification. Voir à ce sujet le livre très complet de Zune (*Analyse des beurres*, Paris et Bruxelles, 1892). Il n'y a pas de perte si le beurre est conservé en vases clos. Il y en a s'il est exposé à l'air.

D. *Beurre largement exposé à l'air et à la lumière.* — Pour

faire un nouveau pas en avant, je mettrai en présence des beurres que je viens d'étudier d'autres échantillons de beurre, analysés par moi à l'état frais, parce qu'ils avaient été primés aux Concours de Paris de 1886 et 1887, et conservés depuis le jour de l'analyse dans un tube à essai, où ils avaient été introduits après fusion et filtration. Ils remplissaient ces tubes à moitié environ, et le bouchon fermait assez bien pour que l'évaporation fût difficile, mais assez mal pour que l'oxygène de l'air fût empêché de pénétrer. Quand le bouchon s'était trouvé enduit de matière grasse, cette pénétration avait été d'abord assez lente, car il avait fallu d'abord oxyder la matière grasse du bouchon; mais elle avait fini par se faire partout, et on en était averti par cette circonstance qu'à une époque variable le beurre, jaune jusque-là, avait commencé à blanchir par sa surface supérieure, à prendre une odeur suiffeuse très marquée, et que la décoloration et la viciation de goût avaient peu à peu envahi toute la masse.

Le beurre n° 17 de mon livre le *Lait*, analysé comparativement en 1887 et 1893, n'avait subi aucun changement dans la proportion de ses acides volatils. Il en contenait toujours 6,68 0/0. La composition de ces acides n'était pas tout à fait la même qu'à l'origine. Il y avait, en effet, des quantités sensibles d'acide formique, et nous savons que l'influence de cet acide sur la marche de la distillation fractionnée empêche une comparaison précise entre ce beurre oxydé et le beurre primitif. Toutefois à l'apparition de cet acide nouveau devait correspondre la disparition par combustion ou évaporation d'un autre acide, probablement l'acide butyrique. Concluons seulement que, dans ces conditions d'oxydation facile et d'évaporation pénible, le seul phénomène saisissable a été une variation dans la composition des acides, sans changement bien marqué sur leur proportion totale. Quant à la saponification, elle était notablement plus élevée qu'au début, mais pas encore très considérable, car elle n'atteignait que 25^{sr},4 d'acide butyrique par kilogramme.

Le beurre n° 20 du même livre est un peu plus oxydé que le précédent. La comparaison entre les proportions d'acide en 1887 et 1893 montre qu'il y a une légère augmentation. Une comparaison plus étroite est difficile parce que cette augmentation résulte de l'apparition d'un peu d'acide formique. Mais l'aug-

mentation n'est pas douteuse. Quant à la saponification, elle est exactement au même point que pour le beurre ci-dessus, et atteint l'équivalent de 25^{gr},4 d'acide butyrique par kilogramme.

Ainsi, dans ces cas, l'oxydation avait marché plus vite que la saponification.

En résumé, dans tout ce qui précède, nous voyons qu'en dehors de toute intervention des microbes et de celle de l'oxygène la saponification est un phénomène inévitable, mais lent, et dépendant des conditions de conservation. Elle s'exagère quand il y a en même temps oxydation, mais sans rester liée à ce phénomène, qui peut s'exalter beaucoup sans que la saponification marche du même pas, quand l'oxygène pénètre facilement dans le beurre, et que l'évaporation des acides gras est difficile. Quand le beurre a le large contact de l'air, il peut, dans l'obscurité, perdre son acide butyrique par évaporation et prendre l'odeur rance. A la lumière, c'est la saveur suiffeuse qui l'emporte, parce que l'effet de l'oxydation dépasse celui de la saponification.

E. *Fromages conservés dans diverses conditions d'obscurité.* — Nous pouvons maintenant faire entrer en scène les fromages dont j'ai parlé en commençant. J'en avais à ma disposition trois suffisamment comparables.

L'un était un fromage frais, récemment moulé, et tout à fait au début de sa période de maturation, tel qu'on l'introduit dans la cave pour qu'il y mûrisse. Je serai bref à son sujet. Je n'ai pas étudié sa matière grasse, la jugeant très voisine de celle qu'on rencontre dans les beurres frais; j'ai simplement constaté ce qu'elle contenait au début d'acides gras saponifiés; j'en ai trouvé 8 grammes par kilogramme, évalués en acide butyrique.

Le second fromage était la pièce refroidie dont j'ai parlé en commençant, ayant passé cinq mois et vingt jours (du 15 juin au 5 décembre) dans une cave refroidie à — 2° pendant tout cet intervalle, sauf pendant une quinzaine de jours, où des réparations à la machine ont permis à la température de s'élever progressivement jusqu'à + 5°. Cette pièce, qui m'est arrivée le 20 décembre, répandait une odeur de savon très prononcée, surtout sur sa face la plus plane, celle qui était restée appuyée sur la planche de support. Le fromage semble en effet n'avoir pas été retourné pendant son séjour à la cave, et a pris une

forme légèrement tronconique par suite de la dessiccation. La face supérieure était couverte d'une croûte un peu visqueuse, faite d'une multitude de bactéries mélangées à de la pâte du fromage.

Pour éliminer l'influence de ces végétations superficielles qui ne sont pas absentes sur la base en contact avec la planche, je racle le fromage sur une épaisseur de 1 millimètre environ : je trouve alors une couche blanche et homogène ; c'est aux raclures de cette portion que j'emprunte la matière grasse à étudier.

Cette fois, la marche de la distillation fractionnée révèle l'existence de l'acide formique en quantité très sensible. Il n'y en avait pas avec la matière grasse de la première pièce. Voilà donc un nouveau témoin du phénomène d'oxydation.

Malgré cette oxydation, qui a rendu le fromage immangeable, la saponification est extrêmement peu avancée. Elle n'atteint, au moment où je reçois la pièce, que 6^{sr},27 d'acide butyrique par kilogramme, et elle était certainement moindre quand la pièce est sortie de la cave, car elle progresse assez vite depuis le retour à la température ambiante. Au bout d'un mois de séjour dans une pièce non chauffée, je trouve qu'elle a atteint le chiffre de 13^{sr},4 d'acide butyrique par kilogramme, tant sous l'influence de la chaleur que sous celle des microbes qui se sont réveillés. Concluons qu'*au froid, et dans un fromage soustrait aussi complètement que possible à l'influence des microbes, l'oxydation marche, mais que la saponification est très lente.*

Nous allons constater des résultats tout à fait inverses des précédents en étudiant la troisième pièce, mûrie à la façon ordinaire, et prête à être consommée. Peut-être même avait-elle un peu dépassé la limite de maturité, car ses couches superficielles avaient pris cette teinte grisâtre qui caractérise les fromages très mûrs, et présentaient en outre une saveur un peu sèche et légèrement suiffeuse. J'attribue la saveur sèche à l'augmentation dans la quantité d'acides gras saponifiés, la saveur suiffeuse à un effet d'oxydation, mais le changement de goût qui en résulte n'est pas défavorable, et il y a des pays où on recherche précisément des fromages arrivés à ce degré de maturité. Étudions donc la matière grasse de ce fromage.

Je devrais dire les matières grasses, parce que, malgré les

soins du fabricant et l'homogénéité originelle de la pâte, la maturation ne marche pas partout du même pas, et les transformations de la matière grasse ne se font pas avec la même activité sur tous les points de la pièce.

Une évaluation moyenne du degré de saponification, faite en décembre, me donne le chiffre de 22^{gr},1 par kilogramme. En janvier, ce chiffre est monté à 24^{gr},5. En mars, je trouve sur un point 42^{gr},5 d'acides saponifiés par kilogramme, l'évaluation faite en acide butyrique; sur un autre, au voisinage de la croûte, le chiffre est de 103 grammes. Si tous les acides gras étaient saponifiés, ils donneraient, en prenant le même mode d'évaluation, environ 330 grammes d'acide butyrique par kilogramme. Il y a donc dans cette partie du fromage environ le tiers de la matière grasse saponifiée et transformée en acides gras. C'est un chiffre très supérieur à ceux que nous avons constatés jusqu'ici sur les beurres, même après de plus longues durées de conservation.

La saponification s'exagère donc notablement sous l'influence de certains microbes, surtout de ceux qui sont des agents combustibles. J'avais déjà insisté sur cette notion ¹, mais dans un cas plus éloigné de la pratique et moins saisissant.

En revanche, il n'y a pas dans ce cas d'acide formique. L'oxydation a bien un peu fonctionné, puisqu'elle a donné une saveur légèrement suiffieuse aux couches extérieures. Mais cela date sans doute du jour où les microbes, ayant cessé d'agir, n'ont plus été des protecteurs suffisants. Tant qu'ils sont actifs, et j'en ai montré d'autres exemples, *les microbes protègent la matière grasse contre l'action trop intense de l'oxygène de l'air.*

Maintenant quel est le mécanisme de cette action des microbes? Peut-être n'est-il pas difficile à découvrir, au moins dans un de ses rouages. La saponification est une éthérification, par conséquent un phénomène qui se heurte à un phénomène antagoniste, et qui par là se modère lui-même. Nous avons déjà vu plus haut cette saponification être plus marquée lorsqu'un de ses produits, l'acide butyrique, s'évapore en vertu de sa volatilité. Ce phénomène d'évaporation se produit certainement dans le fromage, mais il est peu marqué. Le fromage ne sent que bien rarement le rance, mais les microbes peuvent faire disparaître

l'acide butyrique en le brûlant ou en le combinant à de l'ammoniaque.

Les acides gras combinés à l'ammoniaque comptant comme corps saturés dans la mesure du quantum de saponification, il faudrait ajouter aux acides gras saponifiés, mesurés par les chiffres qui précèdent, ceux qui sont combinés avec l'ammoniaque. Ce fromage contenait 35,18 0/0 de matière grasse, et 5,80 d'ammoniaque par kilogramme. Cette ammoniaque aurait exigé pour sa saturation 19^{sr},6 d'acide butyrique, sur lesquels il y en avait seulement 2^{sr},1 d'acide butyrique réel. Le reste, 17^{sr},5, correspondait à des acides gras. Sur 1 kilogramme de fromage, il y avait environ 352 grammes de matière grasse. C'était donc environ 5 0/0 d'acides gras saponifiés, existant à l'état de sels ammoniacaux, et il faudrait ajouter ce nombre aux chiffres de saponification donnés plus haut.

Voilà une première cause d'accélération de la saponification, mais il y en a une autre, c'est que l'acide butyrique est brûlé peu à peu. Quand on étudie à la distillation fractionnée la matière grasse de ce fromage, ce qui est facile parce qu'il n'y a pas d'acide formique rendant la méthode incertaine, on constate que la proportion de l'acide butyrique par rapport aux autres acides volatils a beaucoup diminué : ainsi, dans ce fromage, la proportion de l'acide butyrique dépassait à peine celle de l'acide caproïque, tandis qu'il est au moins du double dans la matière grasse fraîche.

Toutefois, après avoir visé ces deux causes d'accélération de la saponification, il ne faudrait pas croire qu'elles expliquent tout. Il y a évidemment des influences de milieu. Sans qu'on sache encore pourquoi, certaines substances activent la saponification, d'autres la retardent. A ces influences d'ordre chimique, les microbes ajoutent peut-être des influences d'ordre vital. Peut-être saponifient-ils de la matière grasse au moyen d'une diastase, pour en retirer la glycérine sur laquelle ils ont action. Ce sont là des questions que ce travail ne peut avoir la prétention de résoudre. Il se contente de les poser.



1



2



3



4



5

Grossissement $\frac{4150}{1}$

RECHERCHES BACTÉRIOLOGIQUES SUR LA SUPPURATION

CHEZ LES ANIMAUX DE L'ESPÈCE BOVINE

PAR ADRIEN LUCET

Médecin-vétérinaire à Gourtanay, Loiret.

(Note préliminaire)

« La suppuration franche, les abcès chauds, par exemple, — sont-ils, dans toutes les espèces, provoqués par les mêmes microbes? En d'autres termes, les staphylocoques et les streptocoques, qui sont les agents les plus communs de la suppuration chez l'homme, se retrouvent-ils avec la même fréquence chez les animaux? Cette question est loin d'être résolue; je ne sache pas que les suppurations des différentes espèces animales aient fait l'objet de recherches systématiques analogues à celles qu'Ogston, Rosenbach et Passet ont consacrées à l'étude du pus de l'homme » (E. NOCARD : *in Nouveau Dictionnaire de Médecine, de Chirurgie et d'Hygiène vétérinaires*; article : Suppuration, t. xx, page 505. Paris, 1892.)

Telle est la question que par des recherches de plusieurs années j'ai tâché de résoudre en ce qui concerne les animaux de l'espèce bovine, chez qui la suppuration revêt des caractères spéciaux tels, que, jusqu'ici, les individus de cette espèce ont toujours été considérés comme possédant une aptitude peu prononcée à la pyogénie, — chose absolument erronée du reste.

Entreprises d'abord avec le concours de mon excellent maître M. le professeur E. Nocard, que des travaux multiples et plus importants ont ensuite occupé ailleurs, ces recherches ont porté sur le pus de trente-deux abcès chauds ouverts chirurgicalement, sur neuf cas de suppuration par traumatisme; sur sept accidents pyohémiques généraux consécutifs à la parturition, accidents bien loin d'être rares chez la vache, quoiqu'ils y soient regardés comme exceptionnels, et enfin sur quatre autres observations de pyohémie.

Les trente-deux abcès se répartissent de la façon suivante :

Abcès de la joue droite.	1
Abcès de la joue gauche	1
Abcès de la région parotidienne droite	3
Abcès de la région parotidienne gauche	4
Abcès de la région du coude gauche	1
Abcès du flanc gauche	3
Abcès du flanc droit.	5
Abcès de la région ombilicale	11
Abcès de la mamelle.	3
Total.	32

Les cas de suppuration par traumatisme comprennent :

Abcès de la région temporo-maxillaire droite, consécutif à une fracture de la corne du même côté.	1
Abcès de la mamelle, consécutifs à des morsures de chiens ou à des coups de fourches américaines à dents d'acier.	3
Décollements de la sole, consécutifs à des plaies pénétrantes produites par des fragments de silex pendant la marche.	5
Total.	9

Toutes ces observations ont été faites sur des vaches entretenues pour la production laitière.

Quant aux accidents pyohémiques généraux, ils se rapportent :

7	fois à des accidents puerpéraux (vache).
1	fois à un érysipèle phlegmoneux ambulant (vache).
3	fois à la pyémie déterminée par la phlébite ombilicale (veaux).

Total . 11

Les produits purulents prélevés dans tous ces cas ont fait l'objet d'ensemencements variés et d'examens bactériologiques après coloration sur lamelles, qui m'ont permis d'isoler un certain nombre de micro-organismes spéciaux non encore décrits. Parmi eux, quelques-uns, en raison de leur variabilité, de leur rareté, et surtout de leur présence exclusive dans les suppurations à contamination multiple (traumatismes, accidents puerpéraux, phlébites ombilicales), paraissent être de simples *microbes accidentels*, commensaux ou pathogènes par occasion ; les autres, au nombre de cinq, et que, seuls, j'ai ici en vue, plus constants, plus

abondants dans les cultures ou les examens microscopiques du pus, semblent être les *microbes pyogènes proprement dits*, par suite de leur existence suivie dans toutes les collections purulentes, closes ou non, ou tout au moins dans la grande majorité d'entre elles et dans la plupart des accidents pyohémiques généraux. Néanmoins, ceci ne constitue qu'une probabilité, et il eût fallu, pour bien déterminer le rôle de ces agents dans les accidents pyogènes du bœuf, tenter de reproduire expérimentalement, chez les animaux de l'espèce dont ils provenaient, les phénomènes inflammatoires qu'ils paraissaient avoir causés. Ces expériences, dont l'importance était de premier ordre, je n'ai pu les faire jusqu'ici, en raison, d'un côté, de la difficulté de conserver la vitalité des microbes isolés, et, d'un autre côté, de l'impossibilité de trouver, à époques fixes, des sujets d'expérience d'une certaine valeur et d'un entretien fort coûteux.

J'ai tâché, pour l'instant, d'atténuer ce défaut, en prolongeant mes recherches, dont le début remonte à près de six années, en multipliant les examens bactériologiques et les cultures des produits purulents recueillis, et en étendant ces examens à des accidents pyogènes aussi variés que possible.

Le résultat en a été celui-ci. *Il semble qu'il existe chez le bœuf des microbes pyogènes spéciaux, non encore décrits, qui sont : un streptocoque, un staphylocoque et trois bacilles.*

Dans le but de les différencier et sans y attacher d'autre importance, j'ai appliqué à ces microorganismes les dénominations suivantes : *Streptococcus pyogenes bovis. Staphylococcus pyogenes bovis. Bacillus pyogenes bovis. Bacillus liquefaciens pyogenes bovis. Bacillus crassus pyogenes bovis.*

Le plus commun d'entre eux est le *Streptococcus*. Viennent ensuite : le *Bacillus pyogenes* et le *Bacillus liquefaciens pyogenes*; puis le *Staphylococcus* et le *Bacillus crassus pyogenes*.

Parfois l'un ou l'autre d'entre eux existe seul, principalement dans les collections purulentes closes. D'autres fois, ils sont diversement associés, soit entre eux, soit avec d'autres microorganismes. Ce dernier fait s'observe surtout dans les suppurations par traumatisme.

Dans les cinquante-deux observations rapportées plus haut, ils étaient répartis de la façon suivante :

<i>Streptococcus pyogenes bovis</i> , seul.....	9 fois.
<i>Staphylococcus pyogenes bovis</i> , seul.....	2 »
<i>Bacillus pyogenes bovis</i> , seul.....	6 »
<i>Bacillus liquefaciens pyogenes bovis</i> , seul.....	4 »
<i>Bacillus crassus pyogenes bovis</i> , seul.....	1 »
<i>Streptococcus</i> et <i>Staphylococcus</i>	3 »
<i>Streptococcus</i> et <i>Bacillus pyogenes</i>	4 »
<i>Streptococcus</i> et <i>Bacillus crassus</i>	2 »
<i>Staphylococcus</i> , <i>Staphylococcus</i> et <i>Bacillus crassus</i> ...	1 »
<i>Bacillus pyogenes</i> et <i>Bacillus liquefaciens</i>	2 »
<i>Bacillus pyogenes</i> et <i>Bacillus crassus</i>	1 »
L'un ou l'autre de ces agents avec des microbes indé-	
terminés.....	14 »
avec le <i>Staphylococcus pyogenes albus</i> de l'homme.	1 »
avec le <i>Staphylococcus pyogenes aureus</i> id	2 »
Total.....	52 »

Quatre d'entre eux présentent des caractères communs. Le cinquième, le *Bacillus crassus*, diffère quelque peu des autres.

Tous aéro-anaérobies, les premiers prennent le Gram et surtout le Gram Weigert, tandis que le dernier ne supporte pas ce moyen de coloration; cependant il s'imprègne facilement de toutes les couleurs d'aniline en solutions hydro-alcooliques.

Perdant leur vitalité, dans les cultures faites au contact de l'air, dès la cinquième ou la sixième génération et parfois même plus vite encore, si les cultures séjournent quelque peu à l'étuve sans être rajeunies, mais la conservant un temps légèrement plus long dans les cultures dans le vide, ceux-là cultivent toujours peu en fournissant des cultures maigres et chétives; celui-ci, au contraire, pousse rapidement dans tous les milieux et y conserve assez longtemps sa vitalité et sa virulence.

En dehors de ces caractères généraux, chacun d'eux présente encore un certain nombre de particularités quant à sa forme, sa manière d'être dans les cultures et sa virulence. Ces particularités permettent de les différencier assez facilement les uns des autres.

Sans vouloir entrer dans des détails qui trouveront mieux leur place dans une étude ultérieure, indiquons, dans cette note préliminaire, les grands traits qui les caractérisent.

Streptococcus pyogenes bovis. — Paraissant être d'un diamètre un peu plus petit que le streptocoque pyogène de l'homme, immobile, il prend la forme en chaînettes, surtout dans les milieux

liquides où il atteint parfois une assez grande longueur. Ses éléments sphériques ou ovoïdes ont souvent un diamètre quelque peu variable.

Sans action liquéfiante sur la gélatine, ne fournissant pas sur pomme de terre de culture apparente, quoique y poussant, il trouble, au début, les bouillons qui, ensuite, s'éclaircissent en laissant un dépôt poussiéreux toujours peu abondant.

Sa virulence est nulle en injection sous-cutanée et intra-péritonéale chez le cobaye et chez le lapin, et, chez ce dernier, en inoculation intra-veineuse.

Staphylococcus pyogenes bovis. — Plus petit également que les staphylocoques de l'homme, donnant, sur gélose, une maigre culture grise, difficile à différencier, à première vue, des cultures fournies dans le même milieu par le streptocoque, ne liquéfiant pas la gélatine, troublant temporairement les milieux liquides, il diffère du premier, en dehors de sa forme, par ses cultures sur pomme de terre, où il fournit une mince couche crayeuse, mate et à peine saillante.

Sa virulence est également nulle chez le lapin et le cobaye, quel que soit le mode d'inoculation.

Bacillus pyogenes bovis. — Un peu plus court que le bacille de la tuberculose, dont il a, dans les préparations sur lamelles, quelque peu l'aspect, immobile, ne poussant pas sur pomme de terre, cultivant avec quelque difficulté sur gélatine, il trouble à peine et passagèrement les milieux liquides.

Sa virulence semble variable chez le cobaye. Dans un cas, en effet, il a provoqué assez rapidement la mort en injection sous-cutanée, tandis que dans d'autres il est resté sans action. D'un autre côté, Höflich, Enderlen et Hess, qui paraissent l'avoir isolé de différents cas de *Pyelonephrose du bœuf*, et qui l'ont décrit sous les noms de *Bacillus pyelonephritidis bovis* et de *Bacillus renalis bovis*, lui attribuent chez le cobaye un pouvoir pathogène irrégulier.

Bacillus liquefaciens pyogenes bovis. — Semblable au précédent dans les préparations faites avec le pus ou les cultures, également immobile, il s'en différencie par son action sur la gélatine, qu'il liquéfie très lentement et sans aucun trouble.

Ne cultivant pas sur pomme de terre, il donne dans le bouillon de veau, qui conserve sa limpidité, un dépôt grisâtre, peu

abondant, que la moindre secousse répartit dans tout le milieu nutritif, qui se trouble alors passagèrement.

Un autre caractère important est son action chez le lapin. Tandis que le *Bacillus pyogenes* reste inoffensif chez cet animal, quel que soit le mode d'inoculation, le *Bacillus liquefaciens* provoque chez lui, par injection intra-veineuse, des abcès sous-aponévrotiques répandus un peu partout, mais principalement dans les membres, où ils acquièrent souvent des dimensions exagérées, sans presque jamais tendre vers l'ouverture spontanée.

D'un autre côté il n'est pas virulent pour le cobaye.

Tous les microbes qui précèdent donnent sur gélose de minces couches grises, difficiles à différencier les unes des autres.

Bacillus crassus pyogenes bovis. — Ce dernier, bien plus volumineux que les autres, mobile, cultive avec une grande facilité dans tous les milieux.

Sans action liquéfiante sur la gélatine, où il donne une épaisse couche blanc nacré à reflets métalliques, il forme, sur pomme de terre, un revêtement épais, lisse, mou, muqueux, d'aspect lichénoïde.

Le trouble qu'il produit dans le bouillon de veau est persistant et le liquide devient muqueux et filant.

Non virulent pour le lapin, il cause la mort du cobaye en trente-six ou quarante-huit heures par inoculation intra-péritonéale, en déterminant une péritonite accentuée.

Telle est, dans ses grandes lignes, la physionomie générale des microbes que leur présence constante dans les collections purulentes closes des bovins me porte à considérer, dès à présent, comme les agents pyogènes de cette espèce animale.

Des recherches ultérieures montreront si réellement ces microorganismes que l'on rencontre chez le bœuf, à l'exclusion presque complète des microbes pyogènes de l'homme, ont réellement le rôle que je leur attribue.

EXPLICATION DE LA PLANCHE III.

- | | | | |
|---|----------|--------------------|------------|
| I. <i>Streptococcus pyogenes bovis</i> . | Culture. | obj. 4/16 (Leitz). | Oculaire 4 |
| II. <i>Staphylococcus pyogenes bovis</i> . | — | — | — |
| III. <i>Bacillus pyogenes bovis</i> . | — | — | — |
| IV. <i>Bacillus liquefaciens pyogenes bovis</i> . | — | — | — |
| V. <i>Bacillus crassus pyogenes bovis</i> . | — | — | — |

PROPRIÉTÉS COLORANTES DE L'OXYCHLORURE DE RUTHÉNIUM AMMONIACAL

PAR M. NICOLLE ET J. CANTACUZÈNE.

(Travail du laboratoire de M. Roux à l'Institut Pasteur.)

I. — Les matières colorantes employées en histologie et en bactériologie appartiennent toutes au groupe des composés organiques, qu'il s'agisse des couleurs naturelles ou des substances artificielles dérivées du goudron de houille.

Aussi, lorsque M. Joly annonça le 26 décembre dernier que l'oxychlorure de ruthénium ammoniacal, découvert par lui¹, possédait un pouvoir tinctorial comparable à celui des dérivés de l'aniline, était-il tout indiqué d'étudier ce composé minéral, au point de vue micro-chimique. C'est ce que nous avons pu faire, grâce à l'obligeance de M. Joly, qui a bien voulu nous en confier un échantillon.

Nous allons rappeler, d'après son travail, les principales propriétés de cette matière colorante.

Elle se présente sous la forme de cristaux bruns à reflets mordorés, solubles dans l'eau et dans la glycérine, insolubles dans l'alcool. La solution aqueuse est rouge carmin par transparence, avec des reflets violets ; elle s'altère à la lumière, mais lentement et dans une faible mesure, en donnant un dépôt brun de sesquioxyde. L'acide chlorhydrique concentré détermine un précipité brun ; l'addition d'eau produit une coloration jaune qui redevient rouge par dilution. Une faible quantité d'alcali fait virer la solution au rouge violet ; pour ramener une teinte jaune, il faut, non plus de l'acide chlorhydrique étendu, mais de l'acide concentré. Il résulte de ces propriétés que les tissus colorés par l'oxychlorure de ruthénium peuvent être déshydratés par l'alcool absolu sans éprouver de décoloration ;

1. $\text{Ru}^2 (\text{OH})^3 \text{Cl}^4 (\text{A}_3\text{H}^3)^7 + 3\text{H}^2\text{O}$.

qu'ils ne doivent point subir l'action des acides minéraux ; enfin que les pièces fixées par ces acides (réactif d'Altmann par exemple) doivent être très soigneusement lavées à l'alcool avant l'inclusion dans la paraffine.

Nous ajouterons que l'oxychlorure précipite par le réactif de Weingartner (eau : 20 ; tanin : 1 ; acétate de sodium : 1) à la manière des couleurs basiques d'aniline dont il partage les propriétés histologiques. Il précipite également par l'acide picrique. Enfin, sa solution aqueuse se décolore dans une solution d'acide osmique.

II. — L'oxychlorure de ruthénium peut être employé pour l'étude des tissus et pour celle des microorganismes. Si l'on veut colorer les tissus, on les met en contact pendant une à deux minutes avec une solution aqueuse à un pour mille, puis on lave à l'eau et on monte au baume, après dessiccation s'il s'agit d'une préparation sur lamelle, après déshydratation et éclaircissement lorsqu'on a affaire à une coupe. Le procédé est donc aussi simple que possible.

A l'examen microscopique, on constate que les noyaux sont colorés en rose très vif, avec une remarquable élection pour la chromatine ; le tissu conjonctif et surtout le protoplasme sont d'un rose moins intense. Il s'agit donc d'une coloration analogue à celle que donnent le carmin neutre ou certaines couleurs d'aniline ayant par elles-mêmes une électivité sinon absolue, du moins suffisante pour bien mettre en relief les diverses parties d'un tissu (bleu de méthylène, vésuvine par exemple). En un mot, il n'y a pas de surcoloration excessive. D'ailleurs, il est facile d'obtenir une élection purement nucléaire en ajoutant à un centimètre cube de la solution une goutte d'acide acétique à 60^o, ou en se servant d'oxychlorure dissous dans la glycérine.

L'oxychlorure colore avec une intensité moyenne les fibres musculaires lisses et striées, la matière fondamentale du cartilage, le tissu scléreux, la substance cornée, la fibrine, la mucine. Il colore très vivement la substance amyloïde, les zoospermes. Par contre, il est sans affinité pour le tissu élastique, l'hémoglobine et les granulations éosinophiles. Enfin, en sa qualité de matière colorante basique, il teinte fortement les granulations des *Mastzellen* (granulations basophiles de M. Ehrlich). On

peut obtenir une coloration isolée de celles-ci en additionnant la solution d'oxychlorure de six gouttes d'acétique (à 6 0/10) par centimètre cube.

Envisagé au point de vue des fixateurs, l'oxychlorure donne d'excellentes colorations après l'action de l'alcool à 90°; du sublimé acide; du sublimé alcoolique; du liquide de Kleinenberg; du liquide d'Altmann; de la liqueur de Muller et, fait très important, de l'acide osmique à 1 0/10. Des coupes d'organismes délicats (planaires) ayant séjourné plusieurs heures dans la solution osmique au centième, se sont colorées avec une netteté et une intensité remarquables.

L'oxychlorure s'est montré absolument inactif après le mélange de Flemming (dans ce cas, il paraît ne colorer que la matière fondamentale du cartilage) et il nous a donné de mauvais résultats sur des pièces fixées à l'acide osmique et conservées très longtemps dans le bichromate à 2 0/10.

Enfin les tissus frais (coupes par congélation) sont colorés avec une élection toute spéciale pour la chromatine des noyaux.

Les colorations sur lamelles sont en tout point comparables à celles des coupes. Nous avons obtenu notamment de très belles préparations avec le sang fixé par l'alcool-éther (àà) ou par la chaleur (110°-120°). Ajoutons que la stabilité des colorations ainsi obtenues s'est montrée absolue depuis le commencement de janvier.

On peut pratiquement employer l'oxychlorure pour la coloration des tissus soit tel quel, soit additionné d'acide acétique. Dans ce dernier cas, les noyaux étant seuls colorés, il est facile de faire une seconde coloration à l'aide d'une couleur acide jaune soit nitrée (acide picrique, jaune de Martius, aurantia), soit azoïque (tropéoline), couleur qu'on dissout dans l'eau, dans l'alcool ou dans l'essence de girofles, suivant qu'on désire l'employer avant ou après la déshydratation.

Dans les tissus où les mastzellen ont été seules colorées, on peut teinter ensuite les noyaux avec de l'hématoïne, ce qui donne de fort belles préparations. Le type en est réalisé par les coupes d'urticaire pigmentée.

III. — A l'exception des bacilles tuberculeux et lépreux, l'oxychlorure colore, d'une façon plus ou moins intense, les microorganismes, soit sur lamelles, soit dans les coupes:

Le mode opératoire est le même que pour les tissus.

Pour les microbes qui prennent le Gram, l'emploi de l'oxy-chlorure n'offre pas d'intérêt; pour les autres, il est de beaucoup inférieur au bleu de méthylène fixé par le tanin. Cependant, par la belle coloration qu'il donne aux tissus et par la netteté de forme qu'il accuse chez les microorganismes, il permet de faire de très belles préparations de fièvre typhoïde, de choléra des poules, de pseudo-tuberculose coccobacillaire, et même de chancre mou. Pour la morve, la coloration est un peu faible. En outre, sur les coupes colorées au violet aniliné (méthodes de Gram ou d'Ehrlich), il donne une excellente teinte de contraste aux tissus. Enfin il ne colore ni les cils ni les spores.

IV. — En résumé, l'oxychlorure peut être employé pour colorer n'importe quel tissu, même à l'état frais, d'une façon rapide et sans craindre de surcoloration excessive; additionné d'acide acétique, il constitue un réactif exclusivement nucléaire, mettant en relief le réseau chromatique des noyaux avec une absolue précision. Grâce à son grand pouvoir tinctorial et à son insolubilité dans l'alcool, il permet de faire rapidement et à coup sûr de très bonnes préparations de certains microorganismes qui ne prennent pas le Gram; il fournit également de belles colorations de contraste après les violets. Mais son avantage le plus grand, c'est de colorer mieux, croyons-nous, qu'aucune matière végétale ou animale, les pièces qui ont été fixées, même énergiquement, par l'acide osmique.

Quel que soit pratiquement l'avenir de l'oxychlorure, il est intéressant, au point de vue théorique, de rencontrer chez un composé minéral des propriétés absolument semblables à celles des couleurs basiques d'aniline.

Il est permis de supposer que ces propriétés, qu'on attribue généralement, dans les couleurs artificielles, à la présence du radical amidogène (AzH^2), sont également ici sous la dépendance du même groupement atomique.

LES VACCINATIONS ANTIRABIKES

A L'INSTITUT PASTEUR EN 1892

PAR HENRI POTTEVIN.

I

Pendant l'année 1892, 1,793 personnes ont subi intégralement le traitement antirabique à l'Institut Pasteur : 7 sont mortes de rage.

La mortalité totale a donc été de 0,39 0/0.

Nous avons insisté, dans toutes les statistiques des années précédentes, sur les motifs pour lesquels il convient, si on veut juger de l'efficacité des vaccinations, de ne faire entrer en ligne de compte, parmi les morts, que ceux chez lesquels les premiers symptômes rabiques se sont manifestés plus de quinze jours après la dernière inoculation.

Des 7 personnes mortes en 1892, 3 ont été prises de rage moins de 15 jours après la fin du traitement; les résultats définitifs s'établissent donc de la façon suivante :

Personnes traitées	1,790 ¹
Morts	4
Mortalité 0/0	0,22

Nous avons rapproché dans le tableau ci-dessous ces chiffres

ANNÉES.	PERSONNES TRAITÉES.	MORTS.	MORTALITÉ o/o.
1886	2.671	25	0,94
1887	4.770	14	0,79
1888	1.622	9	0,55
1889	1.830	7	0,38
1890	1.540	5	0,32
1891	1.559	4	0,25
1892	1.790	4	0,22
Totaux.....	12.782	68	0,52

1. Ce chiffre diffère de celui 1,793 indiqué plus haut, parce que les trois personnes retranchées du nombre des morts doivent aussi être retranchées du nombre total des traitées.

de ceux qui ont été fournis par les statistiques des années précédentes¹.

Nous devons signaler 5 personnes mortes de rage au cours des inoculations. Le traitement, pour ces personnes, n'ayant pas été terminé, nous ne pouvons les compter ni au nombre des traitées, ni au nombre des morts après traitement.

II

Les personnes traitées à l'Institut Pasteur sont divisées en trois catégories correspondant aux trois tableaux suivants :

1^o TABLEAU A. — La rage de l'animal mordeur a été expérimentalement constatée par le développement de la rage chez des animaux mordus par lui ou inoculés avec son bulbe.

2^o TABLEAU B. — La rage de l'animal mordeur a été constatée par examen vétérinaire.

3^o TABLEAU C. — L'animal mordeur est suspect de rage.

Les morsures au point de vue de leur gravité sont divisées en trois classes : 1^o Morsures à la tête et au visage; 2^o Morsures aux mains; 3^o Morsures aux membres et au tronc.

Nous donnons ci-dessous les résultats détaillés pour l'année 1892.

	MORSURES A LA TÊTE.			MORSURES AUX MAINS.			MORSURES AUX MEMBRES.			TOTAUX.		
	Traités.	Morts.	Mortalité o/o.	Traités.	Morts.	Mortalité o/o.	Traités.	Morts.	Mortalité o/o.	Traités.	Morts.	Mortalité o/o.
Tableau A...	19	0	0	75	1	1.33	34	0	0	128	1	0.78
Tableau B...	96	0	0	605	2	0.33	361	0	0	1,062	2	0.18
Tableau C...	37	0	0	330	0	0	233	1	0.43	600	1	0.16
Total	152			1,010			628			1,790	4	0.22

1. Ce tableau porte dans la colonne des morts pour l'année 1887 le nombre 14, et dans le tableau de la statistique de l'an passé la même colonne porte le nombre 13. C'est qu'un jeune Anglais, traité en 1887, serait, d'après le médecin qui l'a soigné pendant sa maladie, mort de la rage en 1892, c'est-à-dire cinq ans après sa morsure. C'est la première fois qu'un fait aussi exceptionnel est signalé depuis l'origine des vaccinations, qui s'élèvent, au 31 décembre 1892, au nombre de 12,782.

Le tableau suivant, qui contient les résultats acquis depuis l'origine des vaccinations, permet de juger de la gravité des morsures d'après leur siège.

	TRAITÉS.	MORTS.	MORTALITÉ.
Morsures à la tête.....	1.078	46	1,48
Morsures aux mains	7.175	40	0,55
Morsures aux membres.....	1.529	11	0,24
Total	12.782	67	0,52

Comme on l'a fait remarquer à plusieurs reprises dans les statistiques des années précédentes, le caractère de gravité particulière des morsures à la tête ressort non seulement des chiffres du tableau ci-dessus, mais encore, et surtout, de ce que la presque totalité des personnes chez lesquelles la rage éclate au cours des inoculations, ont été mordues à la tête. C'est le fait, en particulier, pour les cinq cas de mort en cours de traitement que nous avons signalés plus haut.

Bien qu'on ait souvent et longuement insisté sur ce point, il n'est pas rare de voir des personnes gravement mordues à la tête arriver à l'Institut Pasteur assez longtemps après la morsure. Nous ne citerons qu'un exemple, il est malheureusement typique. La jeune Georgette D..., de Vanves (Seine), fut mordue le 7 février par un chien qui, abattu le même jour, et soumis à l'examen d'un vétérinaire, fut déclaré suspect. Le vétérinaire conseilla donc de conduire l'enfant à l'Institut Pasteur. La morsure avait déchiré la peau du crâne sur une longueur de 10 centimètres environ, la paupière gauche avait été fendue. Malgré tout cela, la jeune D... ne fut présentée aux inoculations que le 25 février, dix-huit jours après l'accident. Le traitement antirabique fut commencé aussitôt. Mais la rage éclata le 7 mars, bien avant qu'il fût terminé.

III

Au point de vue de leur nationalité, les 1,790 personnes traitées en 1892 se répartissent de la façon suivante :

Angleterre.....	26	Portugal.....	96
Belgique.....	41	Russie.....	1
Egypte.....	12	Suisse.....	3
Espagne.....	14	Hollande.....	14
Grèce.....	49	Indes anglaises.....	9
Etats-Unis d'Amérique.....	4		

Soit 206 étrangers et 1,584 Français ou Algériens.

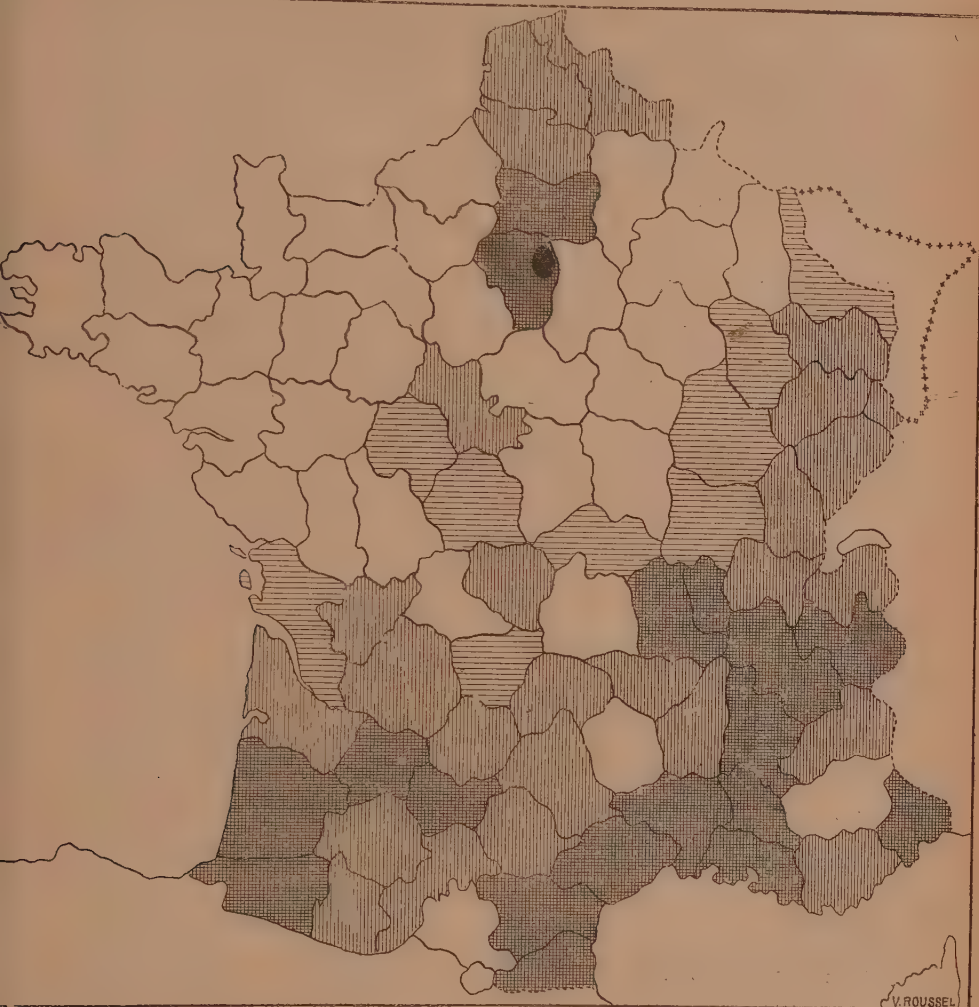
Au nombre des étrangers figure une sœur de charité venue de Madère. C'est au cours de l'année dernière que la rage a fait son apparition pour la première fois dans l'île : elle y a été importée par un chien venu de Portugal, qui a mordu plusieurs de ses congénères, chez lesquels la rage s'est développée, et dont l'un a mordu la sœur traitée à l'Institut Pasteur.

Le tableau suivant indique la répartition par départements des 1,584 Français, il contient aussi le nombre total des malades envoyés à l'Institut Pasteur par chaque département pendant les trois dernières années.

DÉPARTEMENTS.	1892	Total.	DÉPARTEMENTS.	1892	Total.	DÉPARTEMENTS.	1892	Total.
Ain.....	13	40	Gers.....	9	36	Orne.....	4	5
Aisne.....	3	19	Gironde.....	17	78	Pas-de-Calais..	22	48
Allier.....	9	18	Hérault.....	63	116	Puy-de-Dôme..	5	12
Alpes Basses-.)	3	3	Ille-et-Villaine.	0	12	Pyrénées (B ^{as} .)	16	133
Alpes (Hautes-.)	11	21	Indre.....	4	13	Pyrénées (H ^{tes} .)	6	21
Alpes-Maritimes	40	142	Indre-et-Loire.	4	13	Pyrénées-Or ^{les}	13	38
Alger.....	68	247	Isère.....	56	95	Rhône.....	31	195
Ariège.....	2	7	Jura.....	1	16	Rhin (Haut-.)	5	7
Aube.....	5	5	Landes.....	12	50	Saône (Haute-.)	5	33
Aude.....	22	60	Loir-et-Cher...	1	18	Saône-et-Loire.	14	29
Aveyron.....	14	37	Loire.....	69	149	Sarthe.....	5	5
Bouches-du-R ^e .	65	141	Loire (Haute-.)	7	22	Savoie.....	27	72
Calvados.....	4	11	Loire-Inf ^{re} ...	0	2	Savoie (Haute-)	3	17
Cantal.....	1	15	Loiret.....	3	5	Seine.....	343	681
Charente.....	2	20	Lot.....	11	23	Seine-et-Marne.	5	12
Charente-Inf ^{re} .	6	21	Lot-et-Garonne	34	95	Seine-et-Oise..	47	142
Cher.....	2	3	Lozère.....	1	3	Seine-Inf ^{re} ...	9	21
Constantine...	37	103	Maine-et-Loire.	4	6	Sèvres (Deux-.)	4	10
Corrèze.....	6	16	Manche.....	0	18	Somme.....	12	26
Corse.....	0	0	Marne.....	2	3	Tarn.....	11	39
Côte-d'Or.....	3	21	Marne (Haute-.)	2	10	Tarn-et-Garn ^e .	17	40
Côtes-du-Nord.	15	48	Mayenne.....	1	3	Tunisie.....	32	76
Creuse.....	4	17	Meurthe-et-Mos ^{elle}	7	17	Var.....	4	27
Dordogne.....	24	43	Morbihan.....	1	6	Vendée.....	1	4
Doubs.....	4	20	Meuse.....	2	0	Vaucluse.....	17	49
Drôme.....	23	77	Nièvre.....	0	0	Vienne.....	4	7
Eure.....	8	8	Nord.....	26	81	Vienne (Haute-)	1	7
Eure-et-Loir..	4	6	Oise.....	23	47	Vosges.....	0	23
Gard.....	8	62	Oran.....	129	291	Yonne.....	0	2
Garonne (H ^{te} .)	35	62						

A la lecture de ce tableau et des tableaux analogues, publiés tous les ans, on peut se convaincre que la rage est très inégalement distribuée sur la surface de la France. En 1889, M. Perdrix a donné dans ces *Annales* une carte qui, mieux encore que les tableaux, met ce fait en évidence; elle comprend les résultats

pour les années 1887, 1888, 1889; voici une autre carte, dressée dans les mêmes conditions, et comprenant les résultats pour les années 1890, 1891, 1892. Dans ces deux périodes successives de



Répartition par départements des personnes venues à l'Institut Pasteur pour suivre le traitement antirabique pendant les années 1890, 1891, 1892.

En blanc les départements n'ayant pas envoyé plus de 3 personnes par 100,000 habitants.

Barrés horizontalement, les départements n'en ayant pas envoyé plus de 5.

Barrés verticalement, les départements en ayant envoyé de 5 à 14.

Barrés dans les deux sens, les départements en ayant envoyé de 14 à 33.

En noir le département de la Seine, qui en a envoyé un nombre plus considérable.

trois années, la situation se présente à peu près identiquement la même. Tandis que la région de l'Ouest et du Centre est très peu éprouvée (certains de ces départements n'envoient pas un malade tous les ans à l'Institut Pasteur), les départements du Sud et du Sud-Ouest (plus particulièrement ceux de la vallée du Rhône et du littoral de la Méditerranée) fournissent toujours un contingent considérable de mordus. Une indication pratique se dégage de cette constatation. L'application rigoureuse des mesures de police sanitaire s'impose pour toutes ces régions dans lesquelles la rage prend quelquefois les caractères d'une véritable épidémie. Avec plus de vigilance et d'énergie de la part des autorités locales, on épargnerait des vies humaines, et on éviterait à l'agriculture les pertes très sérieuses que lui fait subir la mort par rage de chevaux et de bovidés.

Les départements de l'Algérie, qui ne figurent pas sur la carte précédente, viennent au premier rang parmi ceux qui envoient tous les ans à l'Institut Pasteur le plus grand nombre de mordus.

Dans le département de la Seine, le nombre des personnes qui se sont présentées aux inoculations a été en croissant pendant les trois dernières années. Il était de 113 en 1890, il a été de 225 en 1891, il est de 343 en 1892. Au mois de mai 1892, la Préfecture de police, émue de cette augmentation qui allait en s'accroissant de plus en plus, prit des mesures sévères. Il semble qu'elles aient eu de bons résultats. Si on compare, en effet, pour les deux dernières années, les nombres de mordus traités, d'une part, pendant les sept premiers mois, d'autre part, pendant les cinq derniers¹, on trouve :

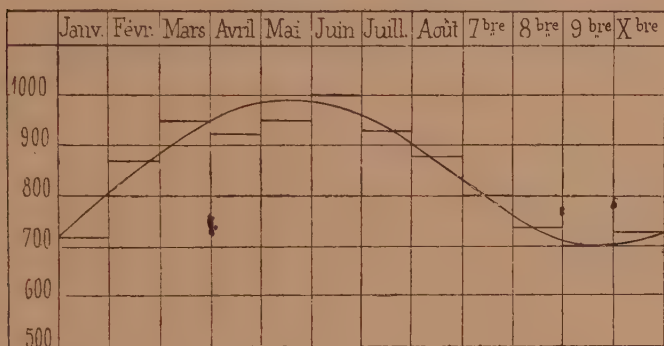
En 1891, de janvier à juillet,	428	De août à décembre.....	98
En 1892, —	244	—	99

Pendant les premiers mois de 1892, l'augmentation par rapport aux mois correspondants de 1891 s'accroissait dans la proportion du simple au double ; grâce aux mesures prises, elle a été arrêtée ; il est donc à désirer qu'elles soient maintenues.

1 Nous avons fait la comparaison entre les sept premiers mois d'une part et les cinq derniers de l'autre, parce que, l'arrêté de la Préfecture de police étant du 1^{er} mai, il ne fallait pas s'attendre à lui voir produire son plein effet avant les mois d'août ou septembre.

Nous indiquerons en terminant comment paraît varier la proportion des cas de rage avec les différentes époques de l'année, si on admet, ce qui n'est certainement pas très éloigné de la vérité, que le nombre des personnes traitées à l'Institut Pasteur est proportionnel au nombre de cas de rage ayant éclaté chez les animaux.

Le tracé suivant se rapporte au nombre total des malades



traités pendant les six dernières années. Ce laps de temps est déjà presque suffisant pour que les variations accidentelles qui peuvent se produire d'une année à l'autre se compensent mutuellement.

Il paraît donc y avoir une période de maximum au printemps et une période de minimum à l'automne.

REVUES ET ANALYSES

LES CRITIQUES DE LA THÉORIE BIOLOGIQUE DE L'INFLAMMATION

REVUE ANTICRITIQUE

PODWYSSOTSKY. Le présent de jubilé de Virchow, Kieff, 1892 (en russe).
ZIEGLER. Contribution à l'histoire et à la critique de la théorie de
l'inflammation, *Beitrag zur pathologischen Anatomie*, t. XI, 1892,
p. 152. WEIGERT, *Deutsche medic. Wochenschr.*, 1893, pp. 17, 37.

I

Il y a un an, j'ai publié un essai de pathologie comparée de l'inflammation¹. L'étude génétique de ce phénomène, dans la série animale, m'a permis d'établir une théorie biologique de l'inflammation d'après laquelle ce processus représenterait une adaptation de l'organisme dans sa lutte contre les agents nuisibles. Voici comment j'ai pu formuler le sens du phénomène. « L'inflammation doit être envisagée dans son ensemble comme une réaction phagocytaire de l'organisme contre les agents irritatifs, réaction qui tantôt s'accomplit par les phagocytes mobiles seuls, tantôt avec le concours des phagocytes vasculaires ou celui du système nerveux » (p. 226).

Les pathologistes ont déjà reconnu, en analysant les caractères de l'inflammation, que le principal élément dans ce phénomène est représenté par l'*exsudation*, les trois autres symptômes cardinaux des anciens — *chaleur*, *rougeur* et *douleur*, — ne formant que des accessoires. Eh bien, dans l'exsudation, le rôle prépondérant est dû aux leucocytes. Ce n'est pas seulement le pus qui en renferme des quantités, ce sont aussi des exsudats séreux et fibrineux. L'absence des leucocytes dans les exsudations inflammatoires est un phénomène rare.

Le caractère secondaire des exsudats privés de leucocytes se trouve en parfaite harmonie avec le fait fondamental de la pathologie comparée de l'inflammation, à savoir que, chez les animaux inférieurs, la réaction correspondante consiste en un afflux des cellules phagocytaires,

1. Paris, Masson, 1892.

comparables aux leucocytes, et non en une accumulation des humeurs privées d'éléments cellulaires.

Tout l'ensemble des faits concernant l'inflammation nous autorise donc à mettre les exsudations purement séreuses, et ne renfermant pas de leucocytes, au second rang dans cette série de phénomènes réactionnels. Il est néanmoins évident que toute théorie scientifique de l'inflammation doit tenir compte de ces phénomènes secondaires.

La plupart des critiques que j'ai rencontrés m'ont fait cette objection que la théorie biologique de l'inflammation laissait complètement de côté les inflammations accompagnées d'exsudats privés de leucocytes. D'après M. Podwyssotsky, « certaines inflammations séreuses peuvent se passer de toute réaction phagocytaire », et cependant on n'a pas le moindre droit de les rayer du cadre des véritables inflammations. Il propose par conséquent de modifier comme il suit la formule ci-dessus mentionnée : « L'inflammation est une réaction locale, souvent salutaire, exercée par les tissus vivants contre la substance irritante. Cette réaction est surtout produite par une activité phagocytaire des cellules mésodermiques, en dehors de laquelle il existe encore toute une série d'adaptations de la part du système vasculaire, ainsi que l'action liquéfiante et dissolvante du plasma sanguin et des liquides des tissus vis-à-vis de l'agent irritatif. » Cette formule présenterait l'avantage de tenir suffisamment compte des inflammations purement séreuses.

M. Weigert me reproche également d'ignorer les exsudations privées de leucocytes, et pense que je ne sais que faire des inflammations séreuses. M. Ziegler, quoique d'une façon moins précise, m'adresse la même objection.

Mais, au fond de tout cela, il y a un malentendu qu'il est utile d'éclaircir. Quoique l'exposé de la théorie biologique de l'inflammation m'ait demandé tout un volume, il y a encore bien des points insuffisamment développés. Ce sont justement ces points qui soulèvent les principales objections.

Le passage des globules rouges et du liquide sanguin dans les exsudats inflammatoires doit être considéré comme le résultat d'une activité des cellules endothéliales des vaisseaux. Cette thèse a été développée à la page 177 de mon traité. La présence des globules rouges, si fréquents dans les exsudats les plus séreux et totalement ou presque complètement privés de leucocytes, indique clairement qu'il se fait un passage direct des éléments du sang dans l'exsudat. Si même les hématies sont transportés à travers la paroi vasculaire, il est évident que le plasma sanguin doit subir le même sort. Il est donc impossible d'attribuer l'exsudation séreuse à une activité sécrétoire des cellules

endothéliales. Ces éléments doivent, au contraire, permettre le passage du plasma et des globules rouges dans l'exsudat, à la suite d'une contractilité dont sont certainement douées les cellules endothéliales. Ce phénomène peut être comparé (comme je l'ai fait dans mon traité) avec l'activité des cellules ectodermiques des éponges, dont la contraction ouvre les pores à travers lesquelles passe le liquide ambiant. Dans certaines conditions, ces cellules permettent le passage du liquide avec les corps qu'il renferme; dans d'autres, la fermeture des pores le rend impossible.

Dans ce passage du liquide à travers la paroi ectodermique de l'éponge, comme dans celui du plasma à travers la paroi endothéliale des vaisseaux (dans l'inflammation), se manifestent la sensibilité et la contractilité des cellules. Ces deux actes ne constituent pas encore des phénomènes phagocytaires dans le sens le plus strict de ce mot, mais il est évident qu'ils se rattachent d'une façon intime à l'activité phagocytaire.

Le phagocytisme est un phénomène compliqué. Lorsqu'il se manifeste par les leucocytes, ces cellules sont d'abord impressionnées par des substances attirantes. Les leucocytes se dirigent vers celles-ci à l'aide de leurs mouvements amiboïdes, et ce n'est qu'ensuite qu'ils englobent les corps attirants. Plus tard se fait la digestion intra-cellulaire. Il y a donc dans tout cela un ensemble de phénomènes de sensibilité, de contraction, d'englobement et de production de substances digestives. En réalité, cette chaîne est souvent interrompue en un point quelconque. Ainsi, lorsqu'un cobaye est infecté par la bactériémie, les leucocytes, impressionnés par les produits bactériens, s'approchent des microbes; il se produit une leucocytose, mais le phagocytisme s'arrête et il n'y a point ou presque pas d'englobement. Il y a dans ce cas une manifestation phagocytaire qui, cependant, n'aboutit pas à sa fin naturelle.

Dans la réaction phagocytaire la plus complète, tous les phagocytes englobent et détruisent les corps irritatifs. Dans d'autres cas, ce sont les phagocytes mobiles qui seuls accomplissent ce rôle. Dans une troisième catégorie d'exemples, la réaction phagocytaire est encore incomplète. Les leucocytes restent dans les organes et dans le sang, et ne passent point dans l'exsudat; les cellules endothéliales réagissent seules, mais, au lieu d'accomplir toutes les phases du phagocytisme, elles s'arrêtent à un stade de contraction qui permet le passage du plasma et des hématies à travers la paroi vasculaire. Les exemples les mieux connus de cette réaction phagocytaire incomplète se rencontrent dans les maladies expérimentales très aiguës. Ce sont en même temps les cas les mieux étudiés de l'inflammation purement séreuse. Dans

l'infection aiguë des cobayes avec le vibron de Gamaleïa (*V. Metchnikovi*), ou dans celle des lapins avec le coccobacille de la pneumo-entérite des pores, quand la mort survient au bout de quelques heures, la réaction de la part des phagocytes se borne à cet état de contraction des cellules endothéliales des vaisseaux qui permet à l'exsudation séreuse de se produire dans les endroits lésés.

Dans les cas où l'infection prend une marche encore plus rapide, comme dans les exemples les plus foudroyants du choléra des poules chez le lapin, il ne se produit plus du tout d'exsudation. La réaction phagocytaire est nulle, mais aussi il n'y a point d'inflammation.

On voit, d'après ce court aperçu, que l'inflammation séreuse rentre parfaitement bien dans la formule générale de la théorie biologique, et qu'il n'y a lieu ni de modifier cette formule, ni de prétendre qu'elle laisse de côté l'exsudation privée de leucocytes. La formule, étant nécessairement aussi courte que possible, ne mentionne que la « réaction phagocytaire » dans son ensemble. Il n'est question ni de la sensibilité, ni des contractions des phagocytes, parce que ces phénomènes sont déjà compris dans la rubrique générale de la réaction phagocytaire. Pour la même raison, il n'a pas été fait une mention particulière de la sensibilité et de la contractilité des cellules endothéliales (dont la nature phagocytaire est hors de doute), c'est-à-dire des phénomènes jouant un rôle dans l'exsudation séreuse.

L'examen de cette prétendue contradiction de l'inflammation séreuse avec la théorie biologique nous montre que le conflit entre la pathologie comparée et la clinique, signalé par plusieurs critiques, n'existe point en réalité. Il est incontestable que, lorsqu'une méthode scientifique permet de pénétrer un peu plus profondément dans l'essence d'un phénomène, il se produit souvent une certaine discordance entre les notions acquises et les anciennes théories. Ainsi la découverte du bacille de la tuberculose a démontré que certaines maladies qui, au point de vue clinique, étaient considérées comme de la vraie tuberculose, devaient cependant en être exclues (certains cas d'actinomycose, pseudo-tuberculose d'Eppinger, etc.) ; d'autres maladies (comme certains cas de bronchite chronique etc.), au contraire, ont dû être rangées dans la vraie tuberculose. Il n'y aurait donc rien de surprenant si la découverte que le phénomène fondamental de l'inflammation consiste en une réaction phagocytaire, modifiait la notion clinique de l'inflammation.

Comme la pathologie comparée de l'inflammation a démontré le caractère salubre et réactionnel de ce phénomène, il est tout naturel qu'il présente des passages avec d'autres processus qui s'accomplissent dans l'organisme. Ainsi il n'y a aucun lieu de s'étonner que l'inflam-

mation soit reliée par toute une série d'états intermédiaires avec d'autres phénomènes phagocytaires, tels que le passage des leucocytes à travers les muqueuses (phénomène de Stoer), ou bien que l'inflammation chronique soit intimement liée avec l'atrophie de certains tissus. Il ne faut pas oublier que, de quelque côté qu'on envisage l'inflammation, on trouvera toujours un lien avec d'autres phénomènes naturels. Ainsi l'inflammation, examinée au point de vue purement clinique, présente des transitions insensibles avec l'hypérémie.

II

La critique la plus sévère contre la théorie biologique de l'inflammation est sans contredit celle de M. Ziegler, qui pense que l'idée d'attribuer une importance fondamentale à la phagocytose dans l'inflammation est tout à fait erronée. Je regrette beaucoup de ne pas pouvoir reproduire ici, faute de place, tous les arguments du savant professeur d'anatomie pathologique. Je me contente donc de citer ses principales objections. M. Metchnikoff, dit-il, affirme d'une façon tout à fait arbitraire que le phénomène pathologique qui l'intéresse présente les caractères de l'inflammation. Il est en outre inconséquent dans son exposé, parce qu'il considère comme caractéristique tantôt la phagocytose exercée par les leucocytes, tantôt l'accumulation des cellules mésodermiques. « Je pense, continue M. Ziegler, que la phagocytose dans le courant d'une inflammation est un phénomène purement accidentel, qui s'établit très souvent par la simple raison qu'il se trouve sur place des cellules mobiles et aussi un matériel capable d'être englobé. » (Ziegler, p. 200.)

L'analyse de l'inflammation, faite à l'aide de la méthode génétique, conduit inévitablement à la phagocytose, comme l'acte le plus primitif de la réaction contre les agents irritatifs. L'inflammation chez les vertébrés à sang froid démontre que la chaleur ne constitue pas un acte nécessaire de ce processus; la réaction analogue chez les invertébrés prouve de plus que l'inflammation peut se passer de tout concours de la part des vaisseaux. Les phénomènes se simplifiant de plus en plus, à mesure que nous descendons dans l'échelle animale, se réduisent à la phagocytose. Comme les leucocytes sont d'origine mésodermique, il n'y a aucune inconséquence à admettre une phagocytose leucocytaire et une phagocytose mésodermique. La chose est trop évidente pour qu'il soit nécessaire d'insister.

« Lorsque, dit M. Ziegler, en un point quelconque se trouvent des corps, par exemple des bactéries, qui laissent échapper dans les tissus des substances attirantes, les leucocytes se dirigent vers ces corps et peuvent parfois les englober. » « Dans le cas contraire, où les corps

étrangers, par exemple les bactéries, exercent une action repoussante ou paralysante, les cellules prendront une direction opposée ou resteront sur place. Ce n'est donc point le courage des cellules dans le combat qui détermine l'émigration et la phagocytose, mais bien la propriété des corps étrangers introduits, ainsi que des tissus et des humeurs modifiés par ces corps. » « L'idée — conclut M. Ziegler — que l'inflammation est caractérisée par une lutte des phagocytes, doit donc être rejetée » (p. 202).

M. Ziegler oublie que l'attraction et la répulsion des leucocytes dépendent non seulement des produits microbiens, mais aussi de la propriété des leucocytes. Les mêmes produits qui repoussent les leucocytes des animaux sensibles attirent au contraire ceux des animaux vaccinés ou naturellement réfractaires. Ce fait est tellement général et est si bien établi qu'on n'a plus aucun droit de l'ignorer. Et c'est précisément parce que d'un côté il y a les microbes qui se défendent et attaquent par leurs produits toxiques, et que de l'autre il y a les phagocytes qui s'approchent des microbes et les englobent, qu'on a formulé la théorie d'une lutte entre les deux êtres vivants. Toutes les objections de M. Ziegler ne peuvent nullement renverser cette interprétation.

En continuant sa critique, M. Ziegler invoque un argument dont on a fait déjà souvent usage. « Dans certains cas, affirme ce savant, la phagocytose, exercée par les leucocytes, peut faciliter la destruction des corps étrangers. Dans d'autres cas, la phagocytose peut au contraire contribuer à la généralisation d'une maladie infectieuse, lorsque les bactéries se reproduisent abondamment dans l'intérieur des cellules, comme par exemple dans la lèpre, ou bien lorsqu'elles sont transportées par les cellules » (p. 202). Il est incontestable — et personne n'a jamais affirmé le contraire — que la réaction phagocytaire est loin de présenter un mécanisme parfait, ainsi qu'en témoigne la fréquence de beaucoup de maladies. Mais il est aussi hors de doute que la généralisation des bactéries se fait beaucoup plus rapidement dans les cas où ces microbes restent en dehors des phagocytes. On cite souvent la possibilité de dissémination des bacilles tuberculeux transportés par les leucocytes dans les endroits atteints par un traumatisme; mais on oublie que dans la tuberculose les leucocytes servent surtout à localiser les bacilles, empêchant leur dissémination dans l'organisme. On exagère donc beaucoup le rôle transporteur des leucocytes.

N'approuvant ni la théorie biologique de l'inflammation, ni la méthode comparée qui lui a servi de base, M. Ziegler définit « l'inflammation comme une dégénérescence locale des tissus, combinée avec des exsudations pathologiques des vaisseaux sanguins » (p. 173). Cette

définition, qui ne touche point à l'essence du processus inflammatoire, ne fait que transcrire un certain nombre de phénomènes de cette réaction. La réunion des cellules migratrices des amphibiens urodèles autour des corps irritatifs, réunion qui s'opère sans aucune part des vaisseaux (*Path. comp., de l'inflam.* p. 114), ainsi que des phénomènes analogues chez les invertébrés, sont tout à fait exclus de la formule de M. Ziegler. Et cependant, comme la parenté de ces phénomènes avec l'inflammation accompagnée de réaction vasculaire ne saurait être contestée, une formule scientifique devrait refléter ces affinités naturelles.

Bien plus. Le tubercule, formé dans l'intérieur des vaisseaux, ne rentre pas dans la formule de M. Ziegler, tandis que celui qui se développe en dehors du système vasculaire s'adapte très bien à sa définition. Or, il est incontestable que le tubercule intra-vasculaire et le tubercule extra-vasculaire sont, au fond, la seule et même production pathologique.

La formule de M. Ziegler, qui ne touche point le fond de la question et ne tient pas compte des affinités naturelles, doit donc être rejetée.

M. Ziegler me reproche de ne pas être médecin. Je me permets de lui reprocher de ne pas être assez biologiste.

III

En dehors de la question de l'inflammation séreuse, que nous avons traitée dans le § I, M. Weigert se contente de quelques notes critiques au sujet de certains points secondaires de la théorie biologique de l'inflammation. Mon savant critique exprime son scepticisme au sujet de la comparaison des phénomènes de destruction des microbes dans les phagocytes, avec la digestion intra-cellulaire. Il trouve une contradiction dans ce fait que la digestion intra-cellulaire des protozoaires s'accomplit dans un milieu acide, tandis que les phénomènes dans les phagocytes se passent dans un milieu neutre ou alcalin. Mais, en dehors du cas où les phagocytes manifestent une réaction acide (cellules exsudatives de la queue des têtards), je dois citer l'exemple de la digestion intra-cellulaire des animaux polycellulaires. Chez les actinies, cette digestion se fait dans un milieu acide; chez les spongilles, dans un milieu neutre ou alcalin. Et pourtant les deux exemples présentent la plus grande analogie entre eux. Il faut donc admettre comme règle générale que la digestion intra-cellulaire présente, dès les premiers pas, une variabilité considérable et peut s'accomplir dans des milieux de réaction différente.

M. Weigert trouve encore une contradiction entre mon opinion que la destruction des bactéries se fait dans l'intérieur des phagocytes et ma citation de la diastase des leucocytes, découverte par M. Leber, et

agissant en dehors de ces cellules (diastase qui peptonise la gélatine). Mais il s'est glissé un malentendu dans cette question. Je n'ai jamais affirmé que la destruction phagocytaire des bactéries se faisait à l'aide de diastases quelconques et surtout à l'aide de celles qui peptonisent la gélatine. J'ai toujours franchement reconnu que la question des substances intra-phagocytaires qui tuent et gênent les microbes reste encore complètement ouverte. Peut-être sont-ce certaines diastases digestives ou autres, peut-être sont-ce des substances (acides et alcalines) tout à fait différentes des diastases. Ce n'est qu'à l'aide de méthodes nouvelles et perfectionnées qu'on pourra aborder ce problème délicat.

Dans la question des cellules géantes, M. Weigert reste fidèle à son ancienne théorie (qui a été discutée dans ces *Annales*, 1888; p. 604). Malheureusement il n'a pas voulu, dans sa critique, entrer en discussion au sujet de cette question. Ce serait cependant d'autant plus désirable que la découverte de la résistance particulière des cellules géantes de la gerbille vis-à-vis du bacille tuberculeux pourrait donner lieu à un échange de vues intéressant. Il est inutile de démontrer longuement que cette découverte confirme beaucoup ma manière d'envisager les cellules géantes comme un moyen de défense phagocytaire.

IV

Après avoir répondu aux principales objections faites contre la théorie biologique de l'inflammation, il me reste à aborder un point d'un ordre tout à fait particulier. M. Ziegler, malgré son opposition contre la théorie des phagocytes, revendique certains droits de priorité dans cette question. Qu'il me soit permis de répondre aussi à cette attaque.

Voici la réclamation textuelle de M. Ziegler. « La phagocytose est un phénomène qui est déjà connu depuis longtemps; dans la sixième décade de notre siècle, on faisait souvent des recherches expérimentales sur l'englobement de la poussière du charbon et des grains colorés par les leucocytes, ainsi que sur le transport à l'aide de ces cellules. En 1874 j'ai observé, ajoute-t-il, que dans les tissus granuleux, à côté des globules rouges, se sont des cellules présentant les caractères des leucocytes à noyau fragmenté qui sont englobées et détruites par les grandes cellules. J'arrivai à la suite de mes recherches à cette conclusion que, dans ce phénomène, il s'agit d'une assimilation du matériel englobé et par conséquent d'un acte de nutrition » (p. 197). M. Ziegler insiste donc sur ce fait que ses « recherches sur la digestion intra-cellulaire dans les cellules mésodermiques étaient publiées huit ans avant les travaux de Metchnikoff, et que, au moment de l'apparition des premières publications de Metchnikoff sur la phagocytose, ce phénomène, après l'introduction des corps étrangers

dans les tissus de l'homme et des animaux, était très bien connu par les pathologistes » (p. 199).

M. Ziegler s'étonne que je n'aie pas donné de renseignements historiques dans mes travaux antérieurs, et surtout dans mon *Traité sur l'inflammation*. Mais déjà dans mon premier travail, où il a été fait mention de phagocytes¹, j'ai cité « les résultats précieux des recherches des histologistes et des pathologistes au sujet des phénomènes de résorption chez les vertébrés » et j'ai renvoyé le lecteur au Manuel d'anatomie pathologique de M. Ziegler lui-même. Si je n'ai pas fait tout particulièrement mention des travaux de M. Ziegler sur l'englobement des leucocytes par les cellules des granulations, c'est que ce n'est pas du tout M. Ziegler qui a fait la découverte de l'englobement des leucocytes par les grandes cellules, mais bien M. Bizzozero², qui, quatre ans avant l'apparition du premier travail correspondant de M. Ziegler³, a émis cette idée que les leucocytes, logés dans le contenu des grandes cellules du pus, étaient dévorés par celles-ci. M. Ziegler a confirmé plus tard cette interprétation, mais, lorsqu'il a voulu ranger ce phénomène à côté d'autres processus connus, il s'est adressé à l'acte de la conjugaison des cellules. Il compare l'englobement des leucocytes à la formation de zygosporos chez les spirogyres, ou bien à la formation des plasmodes par confluence cellulaire, etc. Il considère donc l'englobement plutôt comme une fusion de cellules que comme une digestion intra-cellulaire.

Il va sans dire que dans aucune de mes publications je ne me suis jamais approprié la découverte de l'englobement des corps solides par les cellules mésodermiques. Je n'ai ni méconnu, ni ignoré le grand nombre de travaux qui ont été faits sur ce sujet. Mais, si jusqu'à présent je n'ai jamais pu m'arrêter suffisamment sur les détails historiques, cela tient uniquement à ce que la théorie des phagocytes n'est pas encore sortie de la période de lutte. Il a fallu d'abord l'établir solidement et ensuite distribuer la part de chacun dans sa fondation. Voilà pourquoi je n'ai pas pu examiner jusqu'à présent le rôle des savants, tels que Panum, Gaule, Roser, etc., qui ont beaucoup plus de droit que M. Ziegler à être comptés parmi les précurseurs de la théorie des phagocytes. J'espère trouver bientôt l'occasion de combler cette lacune.

M. Ziegler a tort de penser que la découverte de l'englobement des corps solides par des cellules mésodermiques implique nécessairement la théorie d'après laquelle l'organisme animal possède dans l'ensemble

1. *Arbeiten de zool. Inst. z. Wien*, 1883. V, p. 457.

2. *Gaz. med. lombarda*, 1871 et 1872, *Wien. med. Jahrb.*, 1872, p. 460.

3. *Experimentelle Untersuch. üb. die Herkunft der Tuberkelmente*, 1875, p. 68.

de ses cellules phagocytaires (mésodermiques et autres) un moyen très important de défense contre les microbes pathogènes. M. Ziegler devrait le savoir lui-même, puisque, opposé à la théorie des phagocytes, il a été un des premiers à reconnaître l'englobement des leucocytes. On peut donc avoir des mérites dans cette question sans être l'auteur de la découverte de l'englobement même. Pour affirmer que les phagocytes constituent un moyen de défense, il a fallu prouver que les leucocytes englobent les microbes vivants et virulents, et qu'ils les détruisent ou gênent d'une façon quelconque. Pour admettre l'importance des phagocytes, il a fallu aussi prouver la généralité de leur intervention. Sous ce rapport il a été nécessaire, entre autres choses, de démontrer l'inexactitude de l'opposition contre la théorie des phagocytes, émanant précisément du laboratoire de M. Ziegler. Ce savant a fait faire par deux de ses élèves, — MM. Palm¹ et Rogowitch² — des travaux sur la pustule maligne de l'homme et sur le charbon symptomatique. M. Palm est arrivé à cette conclusion que, dans le charbon bactérien de l'homme, les « cellules ne jouent pas le moindre rôle dans le sens de la phagocytologie de Metchnikoff ». M. Rogowitch a émis la même opinion pour ce qui concerne le charbon symptomatique chez plusieurs espèces animales. Et cependant il a été démontré d'une façon définitive que cette double attaque était basée sur des données inexactes. Actuellement il est bien prouvé, pour la pustule maligne de l'homme³, aussi bien que pour le charbon symptomatique chez les espèces étudiées par M. Rogowitch, que les bacilles sont en grande quantité englobés par les phagocytes.⁴ L'attaque du laboratoire de M. Ziegler a donc dû être repoussée.

Dans la réponse que j'ai été obligé d'adresser aux critiques de la théorie biologique de l'inflammation, je n'ai tenu compte que des objections qui m'ont paru les plus importantes. Il me semble qu'aucune de ces critiques ne touche ni à la base fondamentale de la théorie, ni à la méthode qui a été suivie pour son établissement. Il n'y a donc aucun lieu de la considérer comme atteinte d'une façon quelconque.

E. METCHNIKOFF.

1. *Beitr. z. path. Anat.* T. II, p. 480.

2. *Ibid.* T. IV, p. 291.

3. KARG, *Fortschr. d. Med.* T. VI, p. 529. et LUBARSCH, *Unters. üb. d. Immunität*, 1891, pp. 111-114. M. Lubarsch résume son chapitre par le passage suivant : « L'existence de la phagocytose dans le charbon humain, ainsi que son parallélisme avec la marche de la maladie et la destruction des bacilles, devraient être considérés après cet exposé comme étant hors de doute. » On ne comprend pas comment M. ROGER (*Traité de médecine* de CHARCOT et BOUCHARD, T. I, p. 553) a pu tirer du travail de M. LUBARSCH un sens justement contraire, et affirmer que dans les cas de ce savant « il n'y avait aucun rapport entre l'intensité de la phagocytose et l'évolution de la maladie ».

4. Pour le charbon symptomatique, V. *Annales*, 1889, p. 194. RUFFER, *British medical Journal*, 1890, 24 mai.

INSTITUT PASTEUR.

STATISTIQUE ¹ DU TRAITEMENT PRÉVENTIF DE LA RAGE. — MARS 1893.

	A		B		C	
Morsures à la tête { simples	»	1	3	»	2	»
et à la figure { multiples	»	2		»	9	11
Cautérisations efficaces	»	»	»	»	»	»
— inefficaces	2	»	»	1	»	1
Pas de cautérisation.	1	»	»	10	»	1
Morsures aux mains { simples	»	2	3	»	21	43
{ multiples	»	1		»	22	
Cautérisations efficaces	»	»	»	»	»	12
— inefficaces	3	»	»	12	»	13
Pas de cautérisation.	»	»	»	31	»	»
Morsures aux mem- { simples	»	2	3	»	13	24
bres et au tronc { multiples	»	1		»	11	
Cautérisations efficaces	»	»	»	»	»	»
— inefficaces	2	»	»	13	»	12
Pas de cautérisation.	1	»	»	11	»	15
Habits déchirés.	2	»	»	19	»	24
Morsures à nu.	1	»	»	5	»	3
Morsures multiples en divers points du corps.	»	»	»	»	»	»
Cautérisations efficaces	»	»	»	»	»	»
— inefficaces	»	»	»	»	»	»
Pas de cautérisation.	»	»	»	»	»	»
Habits déchirés.	»	»	»	»	»	»
Morsures à nu	»	»	»	»	»	»
<hr/>						
Totaux. { Français et Algériens	8	9	77		40	54
{ Etrangers.	1		1		14	
	A		B		C	
<hr/>						
TOTAL GÉNÉRAL				141		

Les animaux mordeurs ont été : chiens, 138 fois ; chats, 3 fois

Le Gérant : G. MASSON.

Sceaux. — Imprimerie Charaire et Cie.